

**Untersuchung über die phasenverhütende Wirkung
der Langzeitbehandlung endogen depressiver
Patienten mit den tricyclischen Antidepressiva
Amitriptylin und Imipramin**

Wolfgang Müller

*Diss
München
1984*

Aus der Nervenlinik der Universität München
Direktor Prof. Dr. med. H. Hippius

Untersuchung über die phasenverhütende Wirkung
der Langzeitbehandlung endogen depressiver
Patienten mit den tricyclischen Antidepressiva
Amitriptylin und Imipramin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Müller
Straubingerstr. 3
8000 München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. November 1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1 - 7
1.1. allgemeine Einleitung	1
1.2. Rezidivverhütende Wirkung tricyclischer Antidepressiva	1 - 2
1.3. Prophylaxe mit Lithium	2 - 3
1.4. Prophylaxe mit Carbamazepin und tri- bzw. tetracyclischen Antidepressiva	3 - 5
1.5. Plasmaspiegelbestimmung tricyclischer Antidepressiva	5 - 6
1.6. Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	6 - 7
2. Patienten und Methoden	8 - 10
2.1. Auswahl- und Ausschlusskriterien, Untersuchungsplan	8 - 9
2.2. Beurteilung der Prophylaxe	9 - 10
3. Ergebnisse	11 - 73
3.1. Patientenbeschreibung	11 - 17
3.1.1. Anamnestische Daten	11 - 12
3.1.2. Untersuchungsablauf und Studienabbrüche	12 - 15
3.1.3. Vormedikation der Patienten	16
3.1.4. Zusatzmedikation	16 - 17
3.2. Prophylaktischer Erfolg der Behandlung	18 - 29
3.2.1. Kasuistische Betrachtungsweise	18 - 23
3.2.2. Synopsis der Einzelfallbeschreibungen	23 - 29
3.2.2.1. Durchführbarkeit der Prophylaxe	23 - 25
3.2.2.2. Einfluß der Prophylaxe auf die Phasenhäufigkeit	25 - 27
3.2.2.3. Phasendauer unter der Prophylaxe	28 - 29
3.2.2.4. Einflußfaktoren auf Durchführbarkeit und Erfolg der Prophylaxe	29
3.2.2.5. Ansprechbarkeit der Patienten auf bestimmte Antidepressiva während verschiedener Phasen	29
3.3. Pharmakokinetische Größen (Plasmaspiegel)	30 - 35
3.3.1. Interindividuelle Schwankungen	30 - 32
3.3.2. Intraindividuelle Schwankungen	32 - 35

3.4. Pharmakokinetische Größen (Plasmaspiegel)	36 - 54
und prophylaktischer Erfolg	
3.4.1. Beziehung der HAMD-Werte mit den Plasma-	37 - 41
gesamtkonzentrationen und Demethyl-	
ierungsquotienten	
3.4.2. Korrelation zwischen meßpsychologischen	37 - 43
Werten und den Serumkonzentrationen der	
Einzelsubstanzen	
3.4.3. Mittlere Plasmaspiegel und mittlere	45 - 48
Befindlichkeit	
3.4.4. Remissionsgrad und Plasmaspiegel	48 - 54
3.5. Nebenwirkungen	55 - 73
3.5.1. subjektive Beschwerden	55 - 65
3.5.1.1. Häufigkeit und Verteilung der Beschwer-	
den	55 - 57
3.5.1.2. Individuelle Stärke der Nebenwirkungen	58 - 59
3.5.1.3. subjektive Begleiterscheinungen und	60
Depressivität	
3.5.1.4. Nebenwirkungen und Plasmaspiegel	60 - 63
3.5.2. Objektivierbare Veränderungen	64 - 73
3.5.2.1. Gewichtsveränderungen	64 - 65
3.5.2.2. Blutdruck und Puls	65
3.5.2.3. Orale Glucosebelastung	65
3.5.2.4. Transaminasen und Blutbild	65
3.5.2.5. Schilddrüsenwerte	66 - 68
3.5.2.6. EKG im Verlauf der Untersuchung	69
3.5.2.7. EEG	70 - 72
3.5.2.8. Sonstiges	73
4. Diskussion der Ergebnisse	74 - 91
4.1. Prophylaktische Wirksamkeit	74 - 79
4.1.1. Studienabbrüche	74 - 75
4.1.2. Rezidivverhütung	75
4.1.3. Prophylaxe erneuter depressiver Phasen	76 - 79
4.2. Methodische Probleme der Untersuchung	80 - 82
der prophylaktischen Wirksamkeit	
4.3. Pharmakokinetische Größen und Behandlungs-	83 - 89
erfolg	
4.3.1. Interindividuelle Schwankungen der	83 - 85
Plasmaspiegel	

	Seite
4.3.2. Intraindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel	85 - 87
4.3.3. Plasmaspiegel und prophylaktischer Erfolg	87 - 89
4.4. Diskussion der Nebenwirkungen	90 - 91
4.4.1. subjektive Beschwerden	90
4.4.2. objektivierbare Veränderungen	91
5. Zusammenfassung und Schluß	92 - 95
<u>Anhang</u>	
Abbildungen Anh. I	96 - 101
Abbildungen Anh. II	102 - 108
Abbildungen Anh. III	109 - 129
Untersuchungsplan	130
Literaturverzeichnis	131 - 140
Rohdatentabellen	141 - 162

1. Einleitung

1.1. allgemeine Einleitung

Die Entwicklung des " Spitals ", des "Siechenheims " als Einrichtung zur Pflege chronisch und unheilbar Kranker zum Krankenhaus im heutigen Sinne als Einrichtung zur Diagnose und Therapie von Krankheiten ist fest mit der Entwicklung grundlegend neuer diagnostischer und therapeutischer Techniken verbunden. Diese galten zuerst den akut einsetzenden Krankheiten, die damit in der akuten Phase mehr und mehr beherrschbar wurden. Auf das Gebiet der Psychiatrie übertragen, bedeutete die Einführung der Elektrokrampftherapie 1938 durch Cerletti und Bini eine neue, wenn auch umstrittene Möglichkeit, bei schwersten akuten Psychosen einzugreifen. Damit gelang es, einigen Patienten in solchen akuten Zuständen zu helfen. Bedauerlicherweise konnte jedoch in einer großen Anzahl der Fälle ein Rezidiv nicht verhindert werden, so daß die Gesamtprognose unbeeinflusst blieb. Deshalb wurde schon bald der Versuch unternommen, durch Fortsetzen der Therapie über das Verschwinden der akuten Symptomatik hinaus dem erneuten Auftreten der Krankheit vorzubeugen. War dieser Weg mit der für den Patienten zu belastenden Methode der Elektrokrampftherapie nicht gangbar - diese Methode konnte sich trotz positiver Erfahrungen zweier Arbeitsgruppen in den vierziger Jahren (15, 41) und später nicht durchsetzen- so konnte mit Einführung der Neuroleptika (1952) und Antidepressiva (1957) erstmals eine rezidivverhütende Therapie versucht werden.

1.2. Rezidivverhütende Wirkung tricyclischer Antidepressiva

Bereits 1962 gaben Seager und Bird (69) Patienten, die in der akuten Phase auf eine Kombination von Imipramin und Elektrokrampftherapie gut angesprochen hatten, für weitere 6 Monate entweder Imipramin oder Placebo, um den Einfluß auf das Wiederauftreten einer depressiven Verstimmung zu untersuchen.

In der Imipramingruppe zeigte sich eine deutlich geringere Rückfallquote als in der Placebogruppe. Imlah (42) zeigte in einer Studie, in welcher ein Teil der Patienten, die auf Elektrokrampftherapie gut angesprochen hatten, für weitere 6 Monate Imipramin erhielt, während der Kontrollgruppe keine Medikamente verordnet wurden, eine deutliche Herabsetzung der Rückfallhäufigkeit in der Imipramin-Gruppe. Kay (45) verglich 1970 Amitriptylin mit Diazepam und kam gleichfalls zu einer geringeren Rückfallquote in der Amitriptylin- als in der Diazepam-Gruppe. Eine der umfangreichsten Studien ist die von Mindham (53), welcher 92 Patienten, die in der akuten Phase auf Imipramin oder auf Amitriptylin gut angesprochen hatten, über weitere sechs Monate mit Amitriptylin, Imipramin oder Placebo behandelte. Während 22 % der Patienten, die mit tricyclischen Antidepressiva behandelt worden waren, einen Rückfall erlitten, waren dies 50 % in der Placebogruppe. All den hier erwähnten Studien war die Grundidee gemeinsam, durch eine begrenzte, in den meisten Fällen 6 - 7 Monate dauernde Fortführung der gleichen Medikation, die in der akuten Phase der Depression Verwendung fand, eine Konsolidierung des erzielten therapeutischen Erfolgs zu erreichen.

1.3. Prophylaxe mit Lithium

Ein grundsätzlich anderer Weg wurde hingegen mit der Einführung von Lithiumsalzen beschritten. Die Lithium-Medikation sollte, als Dauer- oder zumindest als Langzeitbehandlung durchgeführt, das erneute Auftreten von manisch- depressiven Phasen ebenso wie das Auftreten von Krankheitsphasen bei unipolar- depressiven Erkrankungen verhindern.

1963 beschrieb Hartigan (38), 1964 Baastrup (6) den prophylaktischen Effekt von Lithium-Salzen. In einer weiteren Studie untersuchten Baastrup und Schou (5, 7) die Phasenhäufigkeit von Patienten mit uni- beziehungsweise bipolaren Verläufen im Rahmen einer Zykllothymie vor und unter Lithiummedikation. Dabei kam es zu einer Herabsetzung der Phasenhäufigkeit

von einer Phase pro 8 Monate auf eine Phase pro 66 Monate. In einer 1970 veröffentlichten Arbeit zeigten Baastrup und Schou (8) in einer Gruppe von unipolar depressiv Erkrankten eine Rückfallhäufigkeit von 0 % gegenüber 53 % in der Placebogruppe, wobei der Untersuchungszeitraum allerdings nur 5 Monate betrug. In ihren jeweils 2 Jahre dauernden Studien zeigten Coppen (15) eine Rückfallhäufigkeit von 11 % in der Lithiumgruppe gegenüber 91 % unter Placebomedikation und Prien (65) von 57 % unter Lithium gegenüber 92 % bei Placebogabe. Übersichten zur Prophylaxe mit Lithiumsalzen finden sich bei Schou (68) und Müller-Oerlinghausen (56). Obwohl die prophylaktische Wirksamkeit der Lithiumsalze bei endogenen Depressionen außer Zweifel steht, gibt es eine Gruppe von Patienten, die, wie in einer Arbeit von Greil (34) dargestellt, scheinbar Lithium-Non-Responder sind. Dies und die unter Lithium beschriebenen möglichen Nebenwirkungen (22, 41, 56, 57) führten zur Suche nach anderen Möglichkeiten einer vorbeugenden Behandlung.

1.4. Prophylaxe mit Carbamazepin und tri- beziehungsweise tetracyclischen Antidepressiva

Ab 1970 erschienen in den USA und in Japan Arbeiten über die prophylaktische Anwendung von Carbamazepin bei endogenen Depressionen. Dabei (9, 61, 62) konnte ein Erfolg bei Patienten mit bipolarem Verlauf der Erkrankung gezeigt werden, während unipolare Verläufe nicht untersucht wurden.

Zur Frage der prophylaktischen Wirkung tri- und tetracyclischer Antidepressiva sind bisher fünf Doppelblindstudien erschienen. Coppen (17) zeigte 1976 in einer Studie über 1 Jahr die bessere Wirkung einer Prophylaxe mit Lithium gegenüber einer solchen mit Maprotilin. In einer weiteren Arbeit verglich Coppen (16) Mianserin und Lithium, wobei wiederum Lithium überlegen war. Eine Placebokontrolle war in beiden Arbeiten nicht vorhanden.

Studien mit Placebokontrolle erschienen von Kane (44), Glen (30) und Prien (65):

In Priens Studie über 2 Jahre war die Rückfallrate unter Placebo 92 % (24 von 26 Patienten), während bei der Behandlung mit Imipramin in 14 von 25 Fällen (entspricht 46 %) und mit Lithium in 17 von 27 Fällen (entspricht 53 %) erneute Phasen auftraten.

Im Gegensatz dazu zeigt Kane (44) mit 83 % Rückfällen unter Imipramin (4 von 6 Patienten) bei 100 % unter Placebo (6 von 6 Patienten) einen deutlich schlechteren prophylaktischen Effekt als unter Lithium (2 von 7 Patienten = 29 %).

Über den prophylaktischen Effekt von Amitriptylin gibt es nur eine Doppelblind-Studie von Glen (30), welcher über 3 Jahre die vorbeugende Wirkung von Amitriptylin mit der von Lithium und Placebo verglich. In einer Gruppe mit geringer Phasenzahl im Vorverlauf erlitten 57 % von 7 Patienten unter Amitriptylin und 33 % von 12 Patienten unter Lithium bei 89 % von 9 unter Placebo eine erneute Phase.

Bei einer zweiten Gruppe mit höherer Phasenhäufigkeit, bei welcher aus ethischen Gründen auf eine Placebo-gruppe verzichtet wurde, kam es unter Lithium in 64 % (bei 56 Patienten), unter Amitriptylin in 66 % (bei insgesamt 47 Patienten) zu einer erneuten Phase.

Schließlich gibt es noch eine offene Studie von Hempel (40), welcher Patienten mit Spätdepression über durchschnittlich 32 Monate mit Amitriptylin behandelte und bei 89 % der 28 ausgewerteten Patienten keine depressive Symptomatik im Beobachtungszeitraum feststellte. Hierbei wurden allerdings Studienabbrüche nicht gewertet und keine genauen Beurteilungskriterien des psychopathologischen Befunds angegeben.

In einer weiteren Studie setzte Bialos (10) bei 10 von 17 Patienten, die über mindestens 2 Jahre Amitriptylin mit gutem Erfolg erhalten hatten, die Medikation ab. Bei 8 dieser 10 Patienten trat innerhalb von 3 bis 15 Wochen eine erneute depressive Phase auf, während keine der 7 Kontrollpersonen, welche weiterhin Amitriptylin erhielten, innerhalb des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten erneut depressiv wurde.

1.5. Plasmaspiegelbestimmung tricyclischer Antidepressiva

Mit Einführung der Plasmaspiegelbestimmung tricyclischer Antidepressiva durch Hammer und Sjöqvist (37) im Jahre 1967 interessierte auch der Zusammenhang zwischen pharmakokinetischen Größen und klinischer Wirkung. Die ersten entsprechenden Arbeiten untersuchten Beziehungen zwischen Plasmakonzentrationen und Therapieeffekt im Rahmen akuter Behandlungsstudien (Dauer zwischen 4 und 6 Wochen) an hospitalisierten Patienten. Dabei zeigte sich, daß nach Erreichen eines Steady States große interindividuelle Konzentrationsunterschiede der Antidepressiva bei relativ kleinen intraindividuellen Schwankungen auftraten. (32, 55, 63). Es lag deshalb nahe, genetisch bedingte Verschiedenheiten des Metabolisierungsverhaltens der Patienten in Erwägung zu ziehen. Wenn man Muttersubstanz und N-Desmethyl-Metabolit im Serum der Patienten bestimmt und einen Quotient aus Demethylierungsprodukt und Muttersubstanz bildet, so kann man einen Teilausschnitt der Metabolisierung quantitativ erfassen (43). Denn die Demethylierung, welche allerdings quantitativ unbedeutender ist als die gleichzeitig stattfindende Hydroxilierung und Oxidation, kann als Ausdruck des Metabolisierungsvermögens der entsprechenden microsomalen Leberenzyme angesehen werden.

Da es sich hierbei, wie Alexanderson (2) in seinen Zwillingsuntersuchungen gezeigt hat, um ein genetisch determiniertes System handelt, das zu einem großen Teil interindividuelle Unterschiede erklären kann, sollten bei gleicher Dosierung die Plasmaspiegel selbst oder der aus ihnen abgeleitete Demethylierungsquotient intraindividuell wesentlich konstanter sein als interindividuell. Der Verlauf der Plasmakonzentrationen und Demethylierungsquotienten des einzelnen Patienten über einen längeren Zeitraum kann dazu dienen, den Einfluß äußerer Faktoren beurteilen zu können.

Will man Plasmaspiegel mit der Wirkung korrelieren, so muß man sich nach der Beziehung zwischen Plasmakonzentrationen, deren Schwankungen, beziehungsweise deren interindividuellen Unterschieden und dem klinischen Effekt fragen.

Des weiteren ist es von erheblicher praktischer Bedeutung, Häufigkeit und Schwere auftretender Nebenwirkungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung festzustellen und den Zusammenhang mit den Plasmakonzentrationen zu betrachten.

Um den Fragen nach vorbeugender Wirkung einer Dauertherapie mit tricyclischen Antidepressiva, den Zusammenhängen zwischen pharmakokinetischen Größen und klinischer Wirkung und der Sicherheit einer Langzeitbehandlung nachzugehen, wurde an der Nervenklinik der Universität München vom Januar 1978 bis Mai 1981 eine prospektive Studie durchgeführt.

1.6. Problemstellung und Ziel der Arbeit

- 1) Kann durch längerdauernde Anwendung von Amitriptylin oder Imipramin ein Rezidiv oder das Wiederauftreten neuer depressiver Phasen verhindert werden.

- 2) Mit welchen subjektiven Begleiterscheinungen und welchen objektivierbaren Veränderungen der blutchemischen und hämatologischen Routinelaborparameter sowie speziell auf dem Gebiet der Endokrinologie, Kardiologie und Elektroencephalographie ist bei längerer Verabreichung zu rechnen ?
- 3) Läßt sich mit Hilfe der Ermittlung der Plasmaspiegel der verwendeten Pharmaka die Therapie individuell besser steuern, läßt sich dadurch eine größere therapeutische Sicherheit und geringere Nebenwirkungen erreichen und kann ein Zusammenhang zwischen kinetischen Größen und therapeutischem beziehungsweise prophylaktischem Effekt gesehen werden ?

2. Patienten und Methoden

2.1. Auswahl- und Ausschußkriterien, Untersuchungsplan

Die Antidepressiva-Langzeitstudie wurde mit ambulanten Patienten durchgeführt, die aufgeklärt worden waren und ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärt hatten.

Aufnahmekriterien waren

- a) Patienten mit unipolarem Verlauf ihrer Erkrankung, wobei hypomane Nachschwankungen kein Ausschußkriterium darstellten
- b) die Patienten mußten 2 von mindestens 3 Phasen in den letzten 4 Jahren oder aber insgesamt 2 Phasen in den letzten beiden Jahren vor Untersuchungsbeginn gehabt haben.

Ausschußkriterien waren

- a) Alter bei Beginn der Studie über 67 Jahre
- b) vorbestehende Erkrankungen, die eine Langzeitprophylaxe mit tricyclischen Antidepressiva ausschließen (zum Beispiel bekannte Herzerkrankungen)

Nach zwei Rückfällen innerhalb des geplanten Untersuchungsabschnittes von drei Jahren wurden die Patienten aus der Studie genommen.

Die Zuteilung der Patienten erfolgte zufällig zu einer Amitriptylin und Imipramin-Gruppe. Arzt und Patient kannten jedoch die Medikation. Eine Placebogruppe konnte aus ethischen Gründen nicht gebildet werden.

Die Dosierung der jeweiligen Medikamente wurde unter Berücksichtigung des klinischen Zustands und der Plasmaspiegel nach klinischer Erfahrung des Arztes individuell festgesetzt. Dosisänderungen während der Prophylaxe waren möglich.

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Patienten gebeten, in regelmäßigen Intervallen von 6 bis 10 Wochen in der Ambulanz des Hauses zu erscheinen. Bei jedem Untersuchungstermin erfolgte eine Bestimmung der Serumkonzentration des verabreichten Medikaments (Amitriptylin oder Imipramin) sowie deren aktiver Des-

methylnmetaboliten Nortriptylin oder Desipramin. Die Blutentnahmen wurden 12 - 14 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme zwischen 8 und 9 Uhr in der Ambulanz durchgeführt.

Die Analyse der Proben wurde in unserer Klinik mit der HPLC-Methode nach Kuß und Nathmann (49) durchgeführt. Von jeder Probe wurden Doppelbestimmungen gemacht.

Bei jedem Arztbesuch wurde Blutdruck, Puls und Körpergewicht des Patienten gemessen und in ein Untersuchungsprotokoll eingetragen. Daneben wurde bei jedem Untersuchungstermin ein kleines Blutbild angefertigt und die Transaminasen bestimmt. In größeren Abständen waren nach dem in der Anlage beigefügten Untersuchungsplan TRH-Test, EEG, Kreatinin-Clearance, ein oraler Glucosebelastungstest sowie EKG und Belastungs-EKG am Institut für die Prophylaxe der Kreislaufkrankheiten bei der Universität München (Vorstand Prof. Dr. med. G. Schirmert) vorgesehen.

Zur Erhebung des psychopathologischen Befunds wurden die Patienten bei jedem Ambulanzbesuch sowohl nach einer von 0 bis 4 Punkte reichenden eigenen Remissions-skala als auch nach der Hamilton-Depression-Skala (36) beurteilt. Der behandelnde Arzt trug außerdem in freier Form Verlaufsbeobachtungen in die Ambulanzakte ein.

Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, die Fragen der von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala (Bfs, siehe 72) und der von-Zerssen-Beschwerde-Liste (B-L, 73) zu beantworten.

2.2. Beurteilung der Prophylaxe

Um den prophylaktischen Wert der Langzeittherapie abzuschätzen, wird vor allem eine kasuistische Betrachtungsweise angewendet, die stärkere Rücksicht auf die mit statistischen Methoden nur schlecht erfassbaren Besonderheiten der individuellen Krankheitsverläufe nimmt.

Als Grundlage dienen hierbei die anamnestischen Daten über den Beginn der Erkrankung, die bisherigen stationären Aufenthalte und bisherige, ambulant behandelte Phasen. Die sich hieraus ergebende Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer depressiven Phase im Untersuchungszeitraum kann dann dem tatsächlichen Verlauf gegenübergestellt werden und so einen Hinweis auf einen eventuellen Nutzen der prophylaktischen Therapie geben.

Zur statistischen Auswertung der gewonnenen Daten wurden t-Test für gepaarte Stichproben und Regressionsanalyse verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenbeschreibung

3.1.1. Anamnestische Daten

Von Beginn des Projekts im Januar 1978 bis Mai 1981 wurden insgesamt 27 Patienten mit unipolarer endogener Depression (ICD-Nr. 296.1 ; 9. Rev.) in die Studie aufgenommen. Davon zeigten 7 Patienten schon nach kurzer Zeit und höchstens ein- bis zweimaligem Besuch der Ambulanz keine weitere Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie und konnten deshalb nicht in die Auswertung übernommen werden.

Von den verbliebenen 20 Patienten erhielten 11 Patienten Amitriptylin (Patienten Nr. 1 - 11) und 9 Patienten Imipramin (Patienten Nr. 12 - 20). In der Imipramin-Gruppe ist eine Patientin enthalten, die nach kurzer Prophylaxe mit Amitriptylin wieder stationär aufgenommen wurde und anschließend mit Imipramin behandelt wurde (Pat. Nr. 14). Die Teilnahmedauer der Patienten, Dauer der Vorerkrankung, Phasenhäufigkeit vor Beginn der Prophylaxe, Alter der Patienten sowie Vor- und Zusatzmedikation sind in den Tabellen 1 und 2 für die einzelnen Patienten dargestellt.

Bei allen Patienten wurde eine endogene Depression mit unipolarem Verlauf diagnostiziert. Eine Patientin wurde 1 Jahr nach Abschluß der Studie manisch (Pat. 7). Wie aus anamnestischen Angaben in den Krankengeschichten hervorging, bestand bei 6 Patienten der Amitriptylin-Gruppe (Nr. 1, 3, 4, 8, 9, 10) und bei 7 Patienten der Imipramin-Gruppe (Nr. 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) niemals eine wahnhafte Symptomatik, bei 3 Patienten der Amitriptylin-Gruppe (Nr. 2, 5, 7) und bei 2 Patienten der Imipramin-Gruppe (Nr. 19, 20) mindestens einmal ein synthetischer Wahn und bei den übrigen beiden Patienten (Nr. 6 und 11) regelmäßig eine solche Symptomatik.

4 Patienten (2, 5, 10, 16) waren während der Phasen immer psychomotorisch agitiert, nur ein Patient zeigte einen Wechsel zwischen gehemmter und agitierter Symptomatik, während die übrigen 15 Patienten in den Phasen stets psychomotorisch gehemmt wirkten.

Bei 5 Patienten der Amitriptylin- (Nr. 2, 3, 5, 9, 10) und 4 Patienten der Imipramin-Gruppe (Nr. 13, 16, 18, 19) bestanden affektive Psychosen in der nächsten Verwandtschaft, bei 2 Patienten der Amitriptylin-Gruppe andere psychische Erkrankungen in der Verwandtschaft.

Das mittlere Alter des ersten Auftretens einer depressiven Phase betrug in der Amitriptylin-Gruppe 38 Jahre (21- 60 Jahre), in der Imipramin-Gruppe 41 Jahre (19 - 56 Jahre). Im Mittel waren die Amitriptylin-Patienten 13 und die der Imipramin-Gruppe 12 Jahre vor Beginn der Prophylaxe zum ersten Mal erkrankt und waren im Mittel 2,7 beziehungsweise 3,2 mal wegen einer depressiven Phase in stationärer Behandlung. Die mittlere Phasenanzahl vor Beginn der Prophylaxe war 5,7 Phasen (Amitriptylin) und 5 Phasen (Imipramin).

Bei Beginn der Prophylaxe waren die Amitriptylin-Patienten im Mittel 48 Jahre alt, die der Imipramin-Gruppe 53 Jahre. Es nahmen 17 Frauen und 3 Männer an der Studie teil.

3.1.2. Untersuchungsablauf und Studienabbrüche

Von den 20 zwischen Januar 1978 und Mai 81 in die Studie aufgenommenen Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Beginns der Auswertung im Mai 81 noch 7 in der Studie (2 Amitriptylin, 5 Imipramin). Die mittlere Verweildauer in der Studie betrug 17,7 Monate in der Amitriptylin-Gruppe und 22 Monate in der Imipramin-Gruppe, wobei die einzelnen Teilnehmer zwischen 4 und 42 Monaten in der Studie waren. Die Patienten stellten sich im Mittel alle 1,4 Monate in der Ambulanz vor. Lediglich eine Patientin (Pat. Nr. 6) erschien nur alle 4,7 Monate in der Ambulanz des Hauses.

Von den 9 Patienten, die aus der Amitriptylin- Gruppe ausschieden, gaben 2 Patienten (Nr. 4 nach 9 Monaten und Nr. 8 nach 25 Monaten) eine zu geringe Besserung der subjektiven Befindlichkeit als Grund hierfür an. In der Fremdeinschätzung durch den behandelnden Arzt zeigte Patient 4 Remissionswerte zwischen 0 und 1-2 (im Mittel 1) sowie HAMD- Werte zwischen 10 und 15 (mittlerer HAMD 11). Patient 8 wurde sowohl in der Remissionsskala als auch in der Hamilton-Skala stets mit 0 bewertet.

Patient Nr. 11 mußte nach 4 Monaten wegen akuten Harnverhaltens aus der Studie ausscheiden, ein Patient (Nr. 5) wurde nach einer erneuten stationären Wiederaufnahme 17 Monate nach Beginn der Studie aus der Studie genommen. Patient Nr. 5 war während der gesamten Dauer der Prophylaxe nie vollkommen beschwerdefrei, die Werte der Remissionsskala lagen zwischen 1 und 2 (im Mittel 1,7), die der Hamilton-Skala zwischen 9 und 13 (im Mittel 12). Fünf weitere Patienten brachen die Studie ohne nähere Angabe von Gründen ab (Pat. Nr. 1 nach 15 Monaten, Nr. 6 nach 18 Monaten, Nr. 9 nach 15 Monaten, Nr. 10 nach 5 Monaten und Nr. 3 nach 24 Monaten).

In der Imipramin-Gruppe wurde eine Patientin (Nr. 17) nach einer stationären Wiederaufnahme 12 Monate nach Beginn der Prophylaxe auf Tranylcypromin umgestellt. Patientin Nr. 13 hielt wegen ihres unverändert guten Befindens nach 18 Monaten eine weitere prophylaktische Therapie nicht mehr für nötig, Patientin Nr. 15 schied aus nicht näher genannten Gründen nach 23 Monaten aus. Patientin Nr. 14, welche während der achtmonatigen Prophylaxe Remissionswerte zwischen 0 und 1 (im Mittel 0,7) zeigte, beging kurze Zeit nach ihrem Fernbleiben aus der Ambulanz Suicid.

Tab. 1

Alter, bisheriger Krankheitsverlauf, Vor- und Zusatzmedikation und Teilnahmedauer
der Patienten der AMITRIPTYLIN-GRUPPE

PATIENT	ALTER	DIAGNOSE ICD (9. Rev)	Exkr.- dauer ⁺	Phasen Jahr	VORMEDIKATION	ZUSATZMEDIKATION	DOSS AMI	TEILNAHME DAUER (Mon)	PAT. noch in STUDIE (Mai 81)
1	67w	296, 1	8	1, 1	-	Flurazepam Nortriptylin	75-150 4	15	nein
2	63w	296, 1	13	1, 3	-	-	75	33	ja
3	52w	296, 1	9	0, 3	Amitriptylin Chlorprothixen	-	150	24	nein
4	43w	296, 1	10	0, 5	Amitriptylin Maprotilin	Diazepam	150	9	nein
5	40w	296, 1	7	1, 0	-	Thioridazin	100	17	nein
6	39w	296, 1	17	?	-	Dikalium- chlorazepam	150 18	18	nein
7	38w	296, 1 295, 7	12	0, 3	Maprotilin	Flurazepam	75	30	ja
8	39w	296, 1	6	0, 5	Nomifensin	-	75	25	nein
9	36w	296, 1	14	0, 8	Imipramin	Bromazepam	75-150 12	15	nein
10	58m	296, 1	6	0, 6	-	Flurazepam Bromazepam	150 B	5	nein
11	55m	296, 1	13	0, 2	-	Laevomepromazin Haloperidol	5 4	4	nein

w=weiblich

m=männlich

AMI = Amitriptylin + in Jahren

t= Dauer d. Verordnung eines Medikaments (Monate)
B = bei Bedarf

Tab. 2 Alter, bisheriger Krankheitsverlauf, Vor- und Zusatzmedikation und Teilnahmedauer der Patienten der IMIPRAMIN-GRUPPE

PATIENT	ALTER	DIAGNOSE ICD (9. Rev.)	Erkr. dauer (Jahre)	Phasen Jahr	VORMEDIKATION	ZUSATZMEDIKATION t	DOSIS IMI	TEILNAHME- DAUER (Mon)	PAT. noch in STUDIE (Mai 81)
12	64w	296, 1	9	0,5	Promethazin Lithium-Car- bonat	-	75	38	ja
13	61w	296, 1	10	0,4	Nomifensin	-	75	18	nein
14	56w	296, 1	12	?	Tranlycypromin	-	100-150	8	nein
15	53w	296, 1	1	2	Sulpirid	-	150-200	23	nein
16	52w	296, 1	16	1	Amitriptylin	Flurazepam B	75-250	42	ja
17	49w	296, 1	15	0,3	Amitriptylin	Thioridazin 10	225	12	nein
18	48m	296, 1	4	1	Hydroxymapro- tilin	-	150	29	ja
19	41w	296, 1	22	?	Amitriptylin	Lorazepam 10	75-125	18	ja
20	53w	296, 1	21	0,2	Amitriptylin	Chlothydrat B	100	12	ja

w=weiblich m=männlich IMI= Imipramin

Dosis: Angaben in mg/die oral gegeben

t= Dauer d. Verordnung eines zusätzlichen Psycho-
pharmakons

B = Verordnung zur Einnahme bei Bedarf

3.1.3. Vormedikation der Patienten

Die Patienten wurden unmittelbar im Anschluß an einen stationären Aufenthalt wegen schwerer Depression in die Studie übernommen. Deshalb wurde nicht bei allen Patienten ein behandlungsfreies Intervall eingehalten. In Tabelle 3 wird eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Vormedikation und die Zahl der Patienten, bei welchen 1 bis 2 Wochen vor Beginn der Prophylaxe nicht behandelt wurde, gegeben.

Tab. 3 Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Vormedikation

Pat. ohne Vormedikation		Pat. mit Vormedikation
Amitriptylin	6	5
Imipramin	1	8
Gesamt	7	13

Die Vorbehandlung war zweimal neuroleptisch, einmal mit Lithium-Salzen und zehnmal mit tri- und tetra-cyclischen Antidepressiva.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen für die einzelnen Patienten die bis zum unmittelbaren Beginn der Studie durchgeführten Vormedikationen.

3.1.4. Zusatzmedikation in den Behandlungsgruppen

Von den 11 Patienten der Amitriptylin-Gruppe erhielten nur 3 nie ein weiteres Psychopharmakon (Pat. Nr. 2, 3, 8) während der Langzeitbehandlung.

Bei 4 Patienten (Nr. 1, 4, 7, 10) mußte zusätzlich ein Schlafmittel bei Bedarf verordnet werden. 2 Patienten erhielten regelmäßig als Tranquilizer Diazepam-Abkömmlinge (Nr. 6 und 9). Ein Patient (Nr. 1) erhielt für 4 Monate im Anschluß an einen stationären Aufenthalt zusätzlich Nortriptylin.

Patientin Nr. 7 während der ganzen Teilnahme an der Studie Thioridazin und Patient Nr. 11 während der gesamten Zeit Haloperidol zusätzlich.

Von den 9 Patienten der Imipramin-Gruppe mußten 5 nicht zusätzlich psychopharmakologisch behandelt werden (Pat. Nr. 12, 13, 14, 15, 18). 2 Patienten (Nr. 16 und 20) erhielten ein Schlafmittel bei Bedarf. Patient Nr. 17 und 19 erhielten zeitweise Thioridazin und Lorazepam.

Einen Überblick über die verabreichten Medikamente und über die Dauer ihrer Verordnung geben die Tabellen 1 und 2.

3.2. Prophylaktischer Erfolg der Behandlung

3.2.1. Kasuistische Betrachtungsweise

In den im Anhang befindlichen Abbildungen Anh. I / Pat.1 bis Pat. 20 sind die Krankheitsverläufe der Patienten von Erstmanifestation der Erkrankung bis zum Ende der Studie graphisch aufgezeichnet. Aus den Abbildungen gehen sowohl anamnestisch dokumentierte ambulante und stationäre Phasen sowie deren Dauer als auch die angewandten Therapien und deren Erfolg hervor. Die Zeit, während der die Patienten durch die Antidepressiva-Ambulanz des Hauses betreut wurden, ist in Abbildung 1 genauer dargestellt. Aus Abbildung 1 geht der jeweilige Remissionsgrad im Verlauf der Prophylaxe hervor. Der Remissionsgrad wurde vom behandelnden Arzt auf einer Remissions-Skala von 0 = beschwerdefrei bis " 4 = stationäre Aufnahme notwendig" festgelegt. Die Werte der Remissions-Skala dienten auch als Grundlage für die Anzahl der ambulanten Phasen während des Beobachtungszeitraums. Ein Remissionsgrad 3 wurde den anamnestisch erfaßten ambulanten Phasen gleichgesetzt. Zahl und Dauer der ambulanten Phasen vor und unter der Therapie mit den beiden tricyclischen Antidepressiva sind in den Tabellen 4 und 5 festgehalten. Eine Synopsis all dieser Befunde soll im folgenden für jeden einzelnen Patienten versucht werden.

Patientin 1 befand sich im gesamten der Prophylaxe vorausgehenden Jahr in einer depressiven Phase, welche schließlich zu stationären Aufnahme führte. Unter Behandlung mit Amitriptylin und MAO- Inhibitor konnte sie entlassen werden. Unter Weiterbehandlung im Rahmen der Studie mit 75 mg/ die Amitriptylin kam es zu einer zunehmenden depressiven Verstimmung, welche trotz Dosiserhöhung auf 150 mg/ die zur erneuten Klinikaufnahme führte. Erst unter einer Kombinationsbehandlung von Amitriptylin und Nortriptylin kam es zu einer Remission. 5 Monate nach Entlassung brach die Patientin die Studie ab. Bei einer späteren Wiederaufnahme sprach die Patientin auf die alleinige Behandlung mit Amitriptylin wieder nicht an. Eine Verkürzung des stationären Aufenthalts während der Prophylaxe war nicht zu registrieren.

Patientin 2, welche in den 3 der Studie vorausgehenden Jahren (die übrigen 10 Jahre seit Krankheitsbeginn sind nicht ausreichend dokumentiert) jährlich im Mittel 1,3 stationäre Phasen hatte, blieb in den 3 Jahren, in denen sie an der Studie teilnahm, beschwerdefrei. Damit sprach sie auf die Prophylaxe mit Amitriptylin besser an als auf die im Jahr vor der Studie durchgeführte Prophylaxe mit Lithium.

Bei Patientin 3 kam es im gesamten Beobachtungszeitraum zu keinem Auftreten einer stationären oder ambulanten Phase. Sowohl Eigen- wie Fremdeinschätzung ergaben eine gute Befindlichkeit. Kritisch bleibt anzumerken, daß die Patientin vor dem gehäuften Auftreten depressiver Phasen in den beiden Jahren vor der Studie ein 10 Jahre dauerndes phasenfreies Intervall hatte und daß andererseits während 2 Jahren Beobachtung nach dem freiwilligen Ausscheiden aus der Studie (24 Monate nach Studienbeginn) keine erneute depressive Phase auftrat.

Patientin 4 läßt keine Aussage über den prophylaktischen Erfolg zu, da die Teilnahmedauer an der Studie im Verhältnis zu den bisherigen phasenfreien Intervallen zu kurz ist. Die Patientin brach nach 9 Monaten die Studie ab, da sie keinen Unterschied in der Befindlichkeit mit und ohne Medikation empfand.

Patientin 5 erreichte während der gesamten prophylaktischen Behandlung keine Beschwerdefreiheit. Der mittlere Remissionsgrad betrug 2. Bei einer notwendigen stationären Wiederaufnahme kam es zu keiner Verkürzung der Dauer des stationären Aufenthalts, wohingegen der Zeitraum von Beginn der depressiven Symptomatik bis Klinikaufnahme deutlich kürzer war als vor Teilnahme an der Studie (2 Wochen gegenüber 12 Wochen) .

Patientin 6 kam nur sehr unregelmäßig zur Behandlung. Eine Auswertung des prophylaktischen Erfolgs ist wegen der kurzen Teilnahme an der Studie und der ungenauen Dokumentation des vorangehenden Krankheitsverlaufs nicht möglich.

Patientin 7 wurde nach 16 Monaten Prophylaxe auf Lithium umgestellt. Auf eigenen Wunsch erhielt sie nach weiteren 3 Monaten wieder Amitriptylin. Trotzdem kam es im weiteren Verlauf zu einer stationären Wiederaufnahme. Die Dauer der stationären Behandlung war unter Prophylaxe nicht kürzer als im Vorzeitraum.

Ähnlich wie bei den Patienten 1 und 5 war jedoch die Zeit bis zur Klinikaufnahme verkürzt. Nach Beendigung der Studie erwies sich die Erkrankung der Patientin als solche mit bipolarem Charakter. Es bleibt festzuhalten, daß es unter der Medikation mit Amitriptylin zu keiner Provokation manischer Phasen kam.

Bei Patientin 8 wechselten im Vorverlauf lange ambulante Phasen mit langen phasenfreien Intervallen (2 bzw. 5 Jahre). Während der 2 Jahre dauernden Prophylaxe kam es zu keiner erneuten Phase. Die Patientin schied aus nicht näher genannten Gründen aus der Studie aus.

Bei Patient 9 kam es weder zu einer Reduzierung der Phasenhäufigkeit noch der Dauer der stationären Phasen.

Lediglich die Dauer zwischen Beginn der depressiven Symptomatik und Klinikaufnahme reduzierte sich von 8 Wochen auf 1 Woche.

Die Patienten 10 und 11 lassen wegen der kurzen Teilnahmedauer keine Beurteilung des prophylaktischen Erfolgs zu.

Patient 11 war der einzige Patient in der Studie, der wegen der auftretenden Nebenwirkungen (akutes Harnverhalten bei vorbestehender Prostatahyperplasie) die Studie abbrechen mußte.

Patientin 12 gelangte im Vorverlauf jedes zweite Jahr zur stationären Aufnahme. Die Dauer lag zwischen 3 Monaten und 1,5 Jahren. Obwohl die Patientin unter der Prophylaxe erneut aufgenommen wurde, kam es zu einer Verminderung der Häufigkeit stationärer Aufenthalte.

Patientin 13 hatte sehr lange phasenfreie Intervalle in der Vorgeschichte (3 und 4 Jahre). Bei einer Teilnahmedauer von nur 18 Monaten an der Studie ist damit eine Aussage über den prophylaktischen Erfolg trotz Phasenfreiheit im Beobachtungszeitraum nur beschränkt möglich. Die Patientin brach die prophylaktische Behandlung wegen ihrer guten subjektiven Befindlichkeit ab.

Patientin 14 wurde nach dem 2. Suicidversuch in die Studie aufgenommen. Seit Ausbruch der Erkrankung hatte die Patientin 2 Phasen von je 4 Jahren Dauer und in den letzten beiden Jahren vor der Studie 3 stationäre Aufenthalte. Im Gegensatz zu dem in der Krankengeschichte dokumentierten guten Ansprechen auf die Medikation während der Klinikaufenthalte steht die Tatsache, daß die depressiven Zustände anamnestisch einige Jahre über den Klinikaufenthalt hinaus andauerten. Dies berechtigt zu gewissen Zweifeln an dem unter der Prophylaxe erreichten Remissionsgrad 1. Trotz dieser weitgehenden Beschwerdefreiheit bei sehr schwerem Vorverlauf brach die Patientin die Studie ab und verübte kurze Zeit darauf Suicid.

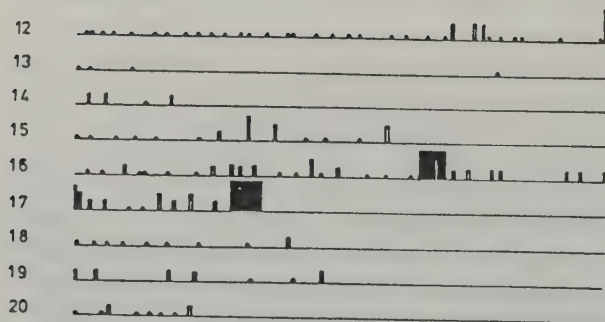
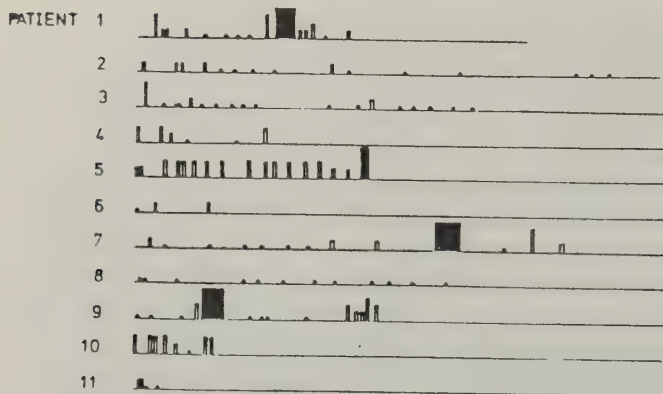
Bei Patientin 15 kam es zu einer kurzdauernden depressiven Verstimmung unter der Prophylaxe, welche sich durch Dosissteigerung von 150 mg / die auf 200 mg / die ohne stationäre Wiederaufnahme bewältigen ließ. Insgesamt kam es zu einer Abnahme der Phasenhäufigkeit.

Patientin 16 mußte trotz Prophylaxe erneut aufgenommen werden. Die Dauer des stationären Aufenthalts war nicht kürzer als die der Aufenthalte vor Beginn der Prophylaxe. Die Dauer bis zur Klinikaufnahme war, wie bereits bei den oben angeführten Patienten erwähnt, verkürzt. Während des stationären Aufenthalts konnte eine Remission der depressiven Symptomatik durch Verabreichung von 300 mg Imipramin / die erreicht werden.

Patientin 17 wurde unter der Prophylaxe erneut aufgenommen. Die Phasendauer war nicht verkürzt. Patientin 17 zeigte während der Akutbehandlungen im Verlauf ihrer Erkrankung verschiedenes Ansprechen auf Imipramin.

Patient 18 blieb unter der Prophylaxe phasenfrei. Es kam damit zu einer deutlichen Verminderung der Phasenhäufigkeit gegenüber den beiden der Studie vorausgehenden Jahren. Allerdings hatte Patient 18 unmittelbar nach Beginn seiner Erkrankung ein phasenfreies Intervall von der Dauer des Beobachtungszeitraums der Studie.

Abb. 1 Krankheitsverlauf während der Prophylaxe mit
Amitriptylin bzw. Imipramin



1 5 10 15 20 25 30 35

Monate seit Beginn der Prophylaxe

LEGENDE: Remissionsgrad 0 = .
1 = .
2 = .
3 = .
4 = .

Die Patientinnen 19 und 20 blieben im Beobachtungszeitraum phasenfrei. Da beide Patientinnen im Vorverlauf eine sehr niedrige stationäre Phasenfrequenz hatten, kann der Einfluß auf die stationäre Phasenhäufigkeit nicht untersucht werden. Verwendet man die bei Patientin 20 durchgeführte ambulante psychiatrische Behandlung vor Beginn der Studie als Hinweis auf das Bestehen einer depressiven Symptomatik, so kann man die beständige Reduktion auf einen Remissionswert von 0 als prophylaktischen Erfolg werten.

3.2.2. Synopsis der Einzelfallbeschreibungen

Die oben beschriebenen individuellen Krankheitsverläufe sind in den Abbildungen Anh. I / Pat. 1 - 20 des Anhangs und in Abbildung 1 dargestellt. Die folgende Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der sich aus der kasuistischen Betrachtungsweise ergebenden Beurteilung des prophylaktischen Erfolgs bei den einzelnen Patienten.

Im folgenden soll versucht werden, den Einfluß der Prophylaxe auf die Phasenhäufigkeit, die Dauer der eventuell auftretenden Phasen sowie die Dauer bis zur Klinikaufnahme darzustellen. Phasenhäufigkeit und Dauer sind in den Tabellen 5 und 6 für die Zeit vor und während der prophylaktischen Behandlung aufgeführt.

Ferner soll die Durchführbarkeit einer Prophylaxe an sich dargestellt werden.

3.2.2.1. Durchführbarkeit der Prophylaxe

Wie aus dem oben gesagten hervorgeht, lehnten 7 der 27 für die Prophylaxe vorgesehenen Patienten bereits zu Beginn der vorbeugenden Behandlung eine weitere Teilnahme ab. Von den verbliebenen 20 Patienten schieden bis zum geplanten Auswertungsbeginn nach 3 Jahren

Tab. 4 Zusammenfassung der in den Kasuistiken vor-
genommenen Beurteilungen des prophylaktischen
Erfolgs

Pat.	Sub.	Bewertung d. proph. Abnahme d. Phasen- häufigkeit	Behandlung Verkürzte Phasendauer	Bemerkung
1	A	nein	nein	
2	A	ja	(-)	
3	A	?	(-)	
4	A	?	(-)	kurze Teilnahme
5	A	nein	ja	
6	A	?	(-)	kurze Teilnahme
7	A	nein	ja	bipolar
8	A	ja	(-)	
9	A	nein	ja	
10	A	?	(-)	kurze Teilnahme
11	A	?	(-)	kurze Teilnahme
12	I	(ja)	nein	
13	I	(ja)	(-)	kurze Teilnahme
14	I	nein	(-)	Suicid nach Studienabbruch
15	I	ja	(-)	
16	I	nein	ja	
17	I	nein	nein	
18	I	ja	(-)	
19	I	?	(-)	kurze Teilnahme
20	I	?	(-)	kurze Teilnahme

Pat. = Patient Nr. A = Amitriptylin I = Imipramin

? = nicht beurteilbar ja = Abnahme der Phasenfrequenz/dauer

nein= keine Abnahme der Phasenfrequenz oder -dauer (ja)=fraglich

(-) = wegen fehlender stationärer Aufnahme unter der Pro-
phylaxe ist eine Beurteilung nicht möglich

kurze Teilnahme = die Teilnahmedauer ist im Verhältnis zur
Phasenhäufigkeit vor der Prophylaxe zu kurz

weitere 13 aus, wobei in der Mehrzahl der Fälle (10 Patienten) eine persönliche Entscheidung gegen die Fortführung der prophylaktischen Behandlung zugrunde lag.

Die Studienabbrucherquote lag damit bei 65 %.

In mindestens 2 Fällen (Pat. Nr. 3 und 13) gaben die Patienten die gute subjektive Befindlichkeit als Grund für ihr Ausscheiden an, in einem Fall wurde die unverändert schlechte Befindlichkeit als Grund angeführt (Pat. Nr. 4).

Mindestens 4 Patienten (Pat. Nr. 3, 13, 16, 20) haben die Dosis je nach Befindlichkeit ohne vorherige Konsultation des behandelnden Arztes variiert.

3.2.2.2. Einfluß der Prophylaxe auf die Phasenhäufigkeit

Die hohe Abbruchhäufigkeit und die in der Kasuistik erwähnten Besonderheiten der einzelnen Krankheitsverläufe erschweren die Beurteilung der prophylaktischen Wirkung. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

In der Amitriptylin-Gruppe ist bei 5 Patienten (Pat. Nr. 4, 6, 8, 10, 11) der Erfolg fraglich, bei 2 Patienten (Pat. Nr. 2 und 3) kam es unter der Behandlung zu einer Verminderung der Phasenhäufigkeit, die übrigen 4 Patienten (Pat. Nr. 1, 4, 7, 9) wurden im Beobachtungszeitraum erneut stationär aufgenommen, die Phasenhäufigkeit blieb gleich.

Unter Imipramin kam es bei 2 Patienten (Pat. Nr. 15, 18) zu einer deutlichen Reduzierung der Phasenhäufigkeit, bei 2 Patienten ist eine fragliche Verminderung feststellbar (Pat. 12, 13), bei 3 Patienten blieb die Prophylaxe erfolglos (Pat. 14, 16, 17). Die Patienten 19 und 20 sind nicht beurteilbar.

Statistisch verminderte sich die mittlere Phasenhäufigkeit unter Amitriptylin von 0,6 auf 0,4, unter Imipramin von 0,7 auf 0,3 Phasen pro Jahr. Im t-Test für gepaarte Stichproben zeigte sich jedoch keine signifikante Abnahme der Phasenhäufigkeit ($p < 0,4$ bei Amitriptylin bzw. $p < 0,2$ bei Imipramin).

Tab 5

Krankheitsverlauf vor und unter der Prophylaxe mit Amitriptylin

Patient	Alter bei Beginn d. Erkrankung	vor Prophylaxe						während Prophylaxe													
		n Phasen insgesamt	n Phasen Insg./Jahr	n Phasen stationär	n Phasen stat./Jahr	n Phasen ambulant	n Phasen amb./Jahr	Dauer Insg. Phasen/Jahr (Wochen)	Dauer stat. Phasen/Jahr (Wochen)	Dauer amb. Phasen/Jahr (Wochen)	Dauer der Prophylaxe (Monate)	n Phasen insgesamt	n Phasen Insg./Jahr	n Phasen stationär	n Phasen stat./Jahr	n Phasen ambulant	n Phasen amb./Jahr	Dauer Phasen Insg./Jahr	Dauer Phasen stat./Jahr	Dauer Phasen amb./Jahr	Dauer Phasen amb./Jahr
1	60	8	9	3	0,4	6	0,7	15,5	2,5	13	15	2	1,6	1	0,8	1	0,8				3,2
2	50	13/3*	4	1,3	0*	0	0	9,6	7,3	0	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	43	9	3	3	0,3	0	0	5,5	3,3	0	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	34	10	5	3	0,3	2	0,2	3,3	1,3	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	34	7	7	5	0,7	2	0,3	13,7	3,7	10	17	1	0,7	1	0,7	0	0,7	2,8	2,8	0	0
6	23	17	?	2	0,1	?	?	?	1,1	?	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	26	12	4	2	0,2	2	0,2	5,5	0,5	2	30	2	0,8	1	0,4	1	0,4	4,8	3,2	1,6	0
8	33	6	3	1	0,2	2	0,3	16	1,0	15	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	21	14	14	2	0,1	12	0,8	6,7	0,7	6	15	2	1,6	1	0,8	1	0,8	7,2	4,8	2,4	0
10	52	6	4	4	0,6	0	0	?	?	?	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	42	13	3	1	0,1	2	0,1	3,4	0,8	2,8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
x	38	10	5,6	2,7	0,4	3	0,3	7,9	2,1	5,7	17	0,6	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2	1,3	1,3	0,4	0

? nicht ausreichend dokumentiert

= lediglich die letzten 3 Jahre vor Beginn der Prophylaxe ausreichend dokumentiert

keine statistisch signifikante Abnahme der Phasenhäufigkeit (p=0,4) im t-Test f. gepaarte Proben.

Phase Amb. = Remissionsgrad 3 bzw. ambulante psychiatrische Behandlung wegen endogener Depression

Phase stat. = Klinikaufenthalt wegen depressiver Verstimmung

Tab. 6 Krankheitsverlauf vor und unter der Prophylaxe mit Imipramin

Patient	Alter bei Beginn d. Erkrankung	Dauer bis Beginn der Prophylaxe	n Phasen insgesamt	n Phasen insgesamt/Jahr	r prophylaxe										während Prophylaxe									
					n Phasen insgesamt/Jahr	n Phasen stationär	n Phasen stat./Jahr	n Phasen ambulant	n Phasen amb./Jahr	Dauer Insg. (Wochen)	Dauer stat. Phasen/Jahr	Dauer amb. Phasen/Jahr	Dauer der Prophylaxe (Wochen)	n Phasen insgesamt (Monate)	n Phasen insgesamt	n Phasen Insg./Jahr	n Phasen stationär	n Phasen stat. / Jahr	n Phasen ambulant	n Phasen amb./Jahr	Dauer Phasen (Wochen)	Dauer Phasen insg./Jahr	Dauer Phasen amb./Jahr	
12	55	9	5	0,5	5	0,5	0	0	0	?	?	0	38	1	0,3	1	0,3	0	0	4,4	3,1	0	Dauer Phasen amb./Jahr	
13	51	10	4	0,4	1	0,1	3	0,3	a	1,2	a	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dauer Phasen (Wochen)	
14	44	12	3	b	5	0,4	b	b	b	3,0	b	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dauer Phasen (Wochen)	
15	52	1	2	2	2	2	0	0	23	11	0	23	1	0,5	0	0	0	1	0,5	1	0	1	Dauer Phasen amb./Jahr	
16	36	16	15	1	2	0,1	14	0,9	?	1,1	?	42	1	0,6	1	0,6	0	0	0	0	0	0	Dauer Phasen amb./Jahr	
17	34	15	5	0,3	4	0,3	1	0,1	3,4	1,1	?	12	1	1	1	1	0	0	0	10	10	0	Dauer Phasen (Wochen)	
18	44	4	4	1	4	1	0	0	8,2	4,5	0	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dauer Phasen (Wochen)	
19	19	22	?	?	2	0,1	?	?	?	0,5	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dauer Phasen amb./Jahr	
20	41	21	4	0,2	4	0,2	c	c	?	1,9	?	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Dauer Phasen (Wochen)	
$\bar{x}$	42	12	5	0,7	3,2	0,5	x	0,2	x	2,6	x	22	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	1,7	1,4	0,1	0,1	Dauer Phasen amb./Jahr	

? = nicht ausreichend dokumentiert

aa= Durchschnitt nicht errechenbar, da Pat 2,5 Jahre ambulant depressiv

b= Patientin in den gesamten 12 Jahren vor Beginn der Prophylaxe nur 3 Jahre nicht depressiv

c= Patientin in den letzten 8 Jahren vor Prophylaxe ununterbrochen in psychiatrischer Behandlung
x= Mittelwertbildung auf Grund der kleinen Zahl nicht sinnvoll

im t-Test f. gepaarte Stichproben keine signifikante Abnahme d. Phasenhäufigkeit ($p < 0,2$)

3.2.2.3. Phasendauer unter der Prophylaxe

Bei 7 Patienten, die während der prophylaktischen Behandlung erneut stationär aufgenommen werden mußten, kann der Einfluß der Medikation auf die Dauer der unter Prophylaxe stattfindenden Phase untersucht werden.

Tabelle 7 soll dies veranschaulichen.

Tab. 7 . mittlere Phasendauer der Phasen, die zu stationären
Aufnahmen führten, vor und unter der Prophylaxe

Pat.	Med.	vor Prophylaxe			unter Prophylaxe		
		t ges.	t stat.	t.amb.	t ges.	t stat.	t amb.
1	AMI	25/13 ⁺	6	16/ 6 ⁺	7	4	3
5	AMI	26	5	21	6	5	1
7	AMI	18	6	12	10	8	2
9	AMI	13	5	8	7	6	1
12	IMI	8/10	6	2/4 ⁺⁺	10	6	4
16	IMI	12	9	3	8	7	1
17	IMI	21/17 ⁺⁺ 4/5 ⁺⁺		17/12 ⁺⁺	14	10	4
$\bar{x}$		17,2	6	11,6	8,8 ^δ	6,6	2,3 ^δ

Legende: Med = prophylaktische Medikation

AMI = Amitriptylin IMI = Imipramin

t ges = gesamte mittlere Phasendauer (Wochen)

t stat = mittlere Dauer des station. Aufenthalts

t amb = mittlere Dauer bis Klinikaufnahme (Wochen)

+ Wert ohne Berücksichtigung einer 1 Jahr dauernden ambulanten Phase

++ Wert unter Lithiumprophylaxe mitberücksichtigt

δ = im t-Test für gepaarte Stichproben signifikante Abnahme der mittleren Phasendauer ($p < 0,05$)

Aufgrund der kleinen Fallzahl wurde t-Test für Amitriptylin und Imipramin gemeinsam durchgeführt

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, verminderte sich bei 6 der 7 wiederaufgenommenen Patienten die Dauer der gesamten depressiven Phase ($P < 0,05$). Die Dauer des Klinikaufenthalts blieb in 2 Fällen gleich, in 2 Fällen kam es zu einer leichten Abnahme der Dauer, in 3 Fällen zu einer Zunahme der Hospitalisationsdauer. Im Mittel läßt sich keine Verkürzung der Hospitalisationsdauer nachweisen.

Die Zeit bis zur stationären Aufnahme verkürzte sich hingegen in 6 von 7 Fällen deutlich ($p < 0,05$). Bei 2 Patienten, die früher in der Lithium-Ambulanz der Nervenklinik betreut worden waren, (Pat. Nr. 12 / 17) war der gleiche Effekt während der Lithium-Prophylaxe zu sehen.

3.2.2.4. Einflußfaktoren auf Durchführbarkeit und Erfolg der Prophylaxe

Das Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn, die Dauer und der Schweregrad der Vorerkrankung, früher durchgeführte Behandlung sowie das frühere Ansprechen beziehungsweise Nichtansprechen auf die verwendeten Pharmaka lassen weder eine Beziehung zu der Bereitschaft der Patienten, die Prophylaxe längere Zeit durchzuführen, noch zum prophylaktischen Erfolg erkennen.

3.2.2.5. Ansprechbarkeit der Patienten auf bestimmte Antidepressiva während verschiedener Phasen

12 der 20 Patienten wurden während verschiedener Phasen seit Erstmanifestation mindestens zweimal mit dem gleichen Medikament behandelt. Wie aus den Abbildungen im Anhang Anh. I / Pat. 1 - 20 hervorgeht, sprachen 4 Patienten auf die wiederholte Verabreichung eines bereits früher mit Erfolg angewandten Medikaments erfolgreich an (Pat. Nr. 5, 9, 10, 16), 8 Patienten hingegen reagierten bei der wiederholten Verabfolgung des gleichen Medikaments in unterschiedlicher Weise.

3.3. Pharmakokinetische Größen (Plasmaspiegel)

3.3.1. Interindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel

Tabelle 8 zeigt die Plasmaspiegelwerte aller Patienten. Für alle Serumkonzentrationen wurde entsprechend der Dosierung arithmetisches Mittel und Standardabweichung errechnet. Zusätzlich wurden alle Werte ohne Berücksichtigung der Dosierung gemittelt. Die Dosis 225 mg / die und 250 mg / die wurde nur bei jeweils einem Patienten verwandt.

Zwischen 75 mg und 100 mg Tagesdosis lassen sich im Mittel keine unterschiedlichen Plasmaspiegel feststellen. Es zeigen sich große Schwankungen, wobei die relativen Standardabweichungen (= der Quotient von Standardabweichung durch arithmetisches Mittel) bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Dosierung um nur 20 % (Amitriptylin-Gruppe) beziehungsweise um 38 % (Imipramin-Gruppe) niedriger lagen als die relativen Standardabweichungen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Dosierung.

Die Plasmakonzentrationen zeigten in der Imipramin-Gruppe eine höhere Streuung als in der Amitriptylin-Gruppe. Innerhalb der Gruppen, das heißt zwischen den Amitriptylin-, Nortriptylin- und entsprechenden Demethylierungsquotient-Werten beziehungsweise Imipramin-, Desipramin- und zugehörigen Demethylierungsquotient-Werten, lassen sich keine unterschiedlichen Streuungen erkennen.

Die Extremwerte bei jeweils gleicher Dosierung unterscheiden sich um die in Tabelle 9 aufgeführten Faktoren.

Die Faktoren lassen lediglich eine Abhängigkeit von der Zahl der erhobenen Daten, nicht jedoch von der verordneten Dosis erkennen.

Tab.8 Mittelwert, Standardabweichung der gesamten in der Studie erhobenen Plasmakonzentrationen von Amitriptylin und Imipramin und ihren Metaboliten unter Berücksichtigung der Dosierung

Dosis	n	Amitriptylin			Nortriptylin			Gesamtkonzentration			Demethylierungsrate		
		$\bar{x}$	sDev	rel.sDev	$\bar{x}$	sDev	rel.sDev	$\bar{x}$	sDev	rel.sDev	$\bar{x}$	sDev	rel.sDev
75	48	52,7	25	47	37	20,3	54	91,8	39,9	43	0,8	0,37	46
100	18	52,8	19,1	36	58,4	30,4	51	110,7	42,3	38	1,2	0,5	40
150	44	94,3	57,4	60	63,4	41,8	65	155,5	80,5	51	0,9	0,6	71
gesamt		73,5	54,3	74	48,9	33,5	58	123,5	76,1	58	0,8	0,4	58
Dosis	n	Imipramin			Desipramin			Gesamtkonzentration			Demethylierungsrate		
		$\bar{x}$	sDev	rel.sDev	$\bar{x}$	sDev	rel.sDev	$\bar{x}$	sDev	rel.sDev	$\bar{x}$	sDev	rel.sDev
75	45	51,0	51,8	101	121,8	89,2	73	166,5	118,2	71	4,5	3,5	78
100	12	52,9	29,3	55	62,6	20,7	33	115,6	34,4	29	1,2	0,6	51
150	26	93,0	83,3	89	111,5	148,9	132	205,7	226,1	110	0,9	0,6	68
200	16	140,4	41,2	29	250,6	116,7	46	415,1	146,4	35	1,6	1,0	61
gesamt		95,6	97,9	102	175,5	130,7	83	252,8	201,4	79	3,4	6,4	192

Dosisangaben in mg/die Demethylierungsrate = Nortriptylin/Amitriptylin bzw. Desipramin/Imipramin

Gesamtkonzentration = Amitriptylin + Nortriptylin bzw. Imipramin + Desipramin

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel sDev = Standardabweichung rel.sDev = relative Standardabweichung (in %)

n= Anzahl der Plasmaspiegelbestimmungen

Tab. 9 Schwankungsbreite der Extremwerte in Abhängig-
keit von der Dosierung

S	Dosis	n	f AMI	f NOR	f TOT	f DQ
A	75	48	8	15	5	21
A	100	18	4	11	6	6
A	150	44	10	36	9	10
S	Dosis	n	f IMI	f DMI	f TOT	f DQ
I	75	45	62	51	35	78
I	100	12	7	4	2	14
I	150	26	20	40	42	7
I	200	16	3	2	6	13

A (AMI) = Amitriptylin NOR = Nortriptylin
I (IMI) = Imipramin DMI = Desipramin
TOT = Substanz + Metabolit DQ = Demethylierungsquotient
n = Anzahl der Meßwerte f = Maximum / Minimum

3.3.2. Intraindividuelle Schwankungen der Plasma- spiegel

Die großen Schwankungen der Plasmaspiegel bei gleicher Dosierung werfen die Frage auf, inwieweit diese auf individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchspersonen zurückzuführen sind und ob Plasmakonzentrationen der einzelnen Versuchspersonen, betrachtet man sie über einen längeren Zeitraum, den gleichen oder ähnlichen Schwankungen unterliegen.

Betrachtet man die Schwankungsbreite der bei jeweils gleicher Dosierung beim gleichen Patienten auftretenden Extremwerte, so ergeben sich deutlich kleinere Wertebereiche als bei Betrachtung der Gesamtdaten. Die Werte schwanken bei Amitriptylin im Mittel um das 3,2-fache (von 1,6 bis 7,1-fach), bei Nortriptylin um das 3,2-fache (von 1,3 bis 5,5-fach), bei den Gesamtspiegeln um das 3-fache (von 1,6 bis 5,3-fach) und bei den Demethylierungsraten um das 2,4-fache (1,2 bis 4,2-fach).

Bei Imipramin ergaben sich folgende Unterschiede:
 Imipramin 6,3-fach (1,9 bis 25-fach), Desipramin
 4,1-fach (1,5 bis 12-fach), bei den Gesamtspiegeln
 3,5-fach (1,7 bis 7,6-fach) und bei den zugehörigen
 Demethylierungsraten 4,9-fach (1,8 bis 12,7-fach).

Ein weiteres Maß für die intraindividuellen Plasma-
 spiegelschwankungen ergibt sich durch Mittelung der
 relativen Standardabweichungen der einzelnen Versuchs-
 personen. Bei den Patienten, bei welchen die Dosier-
 ung im Verlauf der Studie geändert wurde, wurden nur
 die jeweiligen Standardabweichungen bei gleicher
 Dosierung gemittelt.

Die Mittelwerte der relativen Standardabweichungen
 der einzelnen Patienten sowie die Extremwerte der
 vorkommenden relativen Standardabweichungen sind in
 Tabelle 10 dargestellt.

Tab. 10 Mittlere Standardabweichungen der Werte der
einzelnen Patienten als Maß für die intraindividuelle
Schwankung der Serumkonzentrationen von Amitriptylin,
Imipramin und ihren Metaboliten

Mittel d. rel. Standardabweichungen		Bereich
Amitriptylin	42,7	17 - 64
Nortriptylin	34,6	14 - 48
Gesamtspiegel	39,0	11 - 58
Demethyl.Quot.	30,4	14 - 82
Imipramin	46,0	37 - 105
Desipramin	30,0	12 - 93
Gesamtspiegel	41,8	19 - 67
Demethyl.Quot.	45,6	17 - 121
rel. Standardabweichung = $\frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Mittelwert}}$ (in %)		
Demethyl.Quot. = Demethylierungsquotient		

Der Vergleich zwischen den Standardabweichungen der Daten aller Patienten zusammen, in die die interindividuellen Unterschiede eingehen, mit den Standardabweichungen der Daten der Einzelpatienten, die nur durch intraindividuelle Faktoren bestimmt werden, zeigt den Unterschied zwischen intra- und interindividueller Schwankung:

Die Standardabweichungen der Amitriptylin- Werte der Einzelpatienten liegen im Mittel um 10 % unter den der Gesamtwerte, für Nortriptylin um 21 % niedriger, für den Demethylierungsquotienten um 25 % niedriger. In der Imipramin-Gruppe unterschieden sich die Werte bei Imipramin um 17 %, bei Desipramin um 66 %. Die Standardabweichungen der Gesamtspiegel von Imipramin und Desipramin lagen intraindividuell um 32 % und die des Demethylierungsquotienten um 29 % niedriger als die entsprechenden Standardabweichungen. Desipramin schien damit intraindividuell deutlich stabiler als interindividuell zu sein.

Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Behandlung und den relativen Standardabweichungen ist nicht zu beobachten.

Der Verlauf der Plasmakonzentrationen über den Versuchszeitraum ohne Berücksichtigung von Dosisänderungen ist in den Abbildungen Anh. II / 1 - 6 dargestellt. Die schwarzen Pfeile bedeuten die letzte Plasmaspiegelbestimmung vor einer stationären Wiederaufnahme.

Die Diagramme zeigen bei allen Patienten starke Schwankungen der Plasmaspiegel und Demethylierungsraten. Das Auftreten von Maxima und Minima läßt keine gesetzmäßigen Gemeinsamkeiten bei den verschiedenen Patienten erkennen. Wie bereits aus den relativen Standardabweichungen ersichtlich war, sind die Schwankungen interindividuell sehr verschieden. Die Bedeutung dieser Tatsache wurde ebenfalls untersucht. Greift man die Kurvenverläufe der Patienten, bei denen eine stationäre Wiederaufnahme notwendig wurde, heraus, so läßt sich keine Besonderheit vor der stationären Wiederaufnahme erkennen.

Der Einfluß von Dosisänderungen, welche in den Abbildungen Anh. II des Anhangs nicht berücksichtigt wurden, wird in den ebenfalls im Anhang befindlichen Abbildungen Anh. III/ 1 - 20 herausgestellt. In diesen Diagrammen sind die Serumkonzentrationen und die jeweiligen Dosierungen aufgetragen. Betrachtet man diese individuellen Kurvenverläufe, so kann nur ein Teil der Plasmaspiegelschwankungen durch Dosisänderungen erklärt werden. Dies wird im folgenden für die einzelnen Patienten besprochen:

- Pat. 1 : Die Plasmaspiegel verhalten sich nicht, wie es den Dosisänderungen entsprechen würde.
(siehe Abb. Anh. III / 1)
- Pat. 3 : Die Konzentrationsunterschiede in den ersten beiden Monaten lassen sich nicht durch Dosisänderungen erklären, hingegen der Gipfel nach 7 Monaten sowie eine Senke nach 13 Monaten. (siehe Abb. Anh. III / 3)
- Pat. 5 : Das Ansteigen der Plasmaspiegel vor der stationären Wiederaufnahme läßt sich nur teilweise durch die Dosissteigerung erklären, das Ausmaß des Anstiegs übersteigt die zu erwartende Höhe (bei 25 % Dosisänderung Anstieg um 590 %) (siehe Abb. Anh. III / 5)
- Pat. 9 : Eine Senke nach 9 Monaten sowie ein Anstieg nach 16 Monaten lassen sich durch die Dosisänderung erklären, ein Anstieg gleichen Ausmaßes nach 12 Monaten hingegen korreliert nicht mit einer Dosisänderung (siehe Abb. Anh. III / 9)
- Pat. 13: Das Ansteigen nach 6 Monaten läßt sich als Effekt der Dosisänderungen interpretieren (siehe Abb. Anh. III / 13) .
- Pat. 15: Das Verhalten der Plasmaspiegel korreliert mit den Dosisänderungen (Abb. Anh. III/15).
- Von den Patienten, bei denen keine Dosisänderungen, zeigten 5 (Pat. Nr. 2, 4, 6, 18, 20) geringe Plasmaspiegelschwankungen, 3 (Pat. Nr. 8, 10, 12) stärkere und 1 Patient (Nr. 17) sehr ausgeprägte Schwankungen.

3.4. Plasmaspiegel und prophylaktischer Erfolg

Die Plasmaspiegel der verwendeten tricyclischen Antidepressiva schwanken teilweise sehr innerhalb kurzer Zeitspannen. Geht man vom vereinfachten Modell eines kommunizierenden Zweikompartmentensystems bestehend aus Intravasalraum und Extrazellulärraum aus, so muß man aus den Schwankungen der Plasmaspiegel eine wechselnde Konzentration der Wirkstoffe am Ort ihrer Wirkung, an der Synapse folgern. Setzt man also voraus, daß die Konzentration an den Synapsen und die Konzentration im Plasma in irgendeiner Weise zueinander proportional sind, so könnten die gemessenen Plasmaspiegel wiederum in Beziehung zu dem Grad der Beeinflussung der Prozesse an den neuronalen Schaltstellen stehen. Damit ist eine Beziehung zwischen Plasmaspiegeln und der Befindlichkeit denkbar. Will man die untersuchen, ergeben sich drei Fragen:

- 1) Folgt die mit Ratingskalen ermittelte Befindlichkeit den Schwankungen der Plasmaspiegel, läßt sich damit deren Profil über die Zeit als eine wie auch immer geartete Funktion der Plasmaspiegel definieren oder umgekehrt ?
- 2) Stehen die mittlere Konzentration der untersuchten Substanz und ihre Abweichungsbreite mit der mittleren Befindlichkeit im Verhältnis ?
- 3) Lassen Plasmaspiegelbestimmungen einen prognostischen Schluß zu ? Lassen sich Versager- und Nicht-Versager-Gruppe auf Grund eines verschiedenen Verhaltens ihrer Laborparameter trennen ?

3.4.1. Beziehung der HAMD- Werte mit den Plasmagesamtkonzentrationen und Demethylierungsquotienten

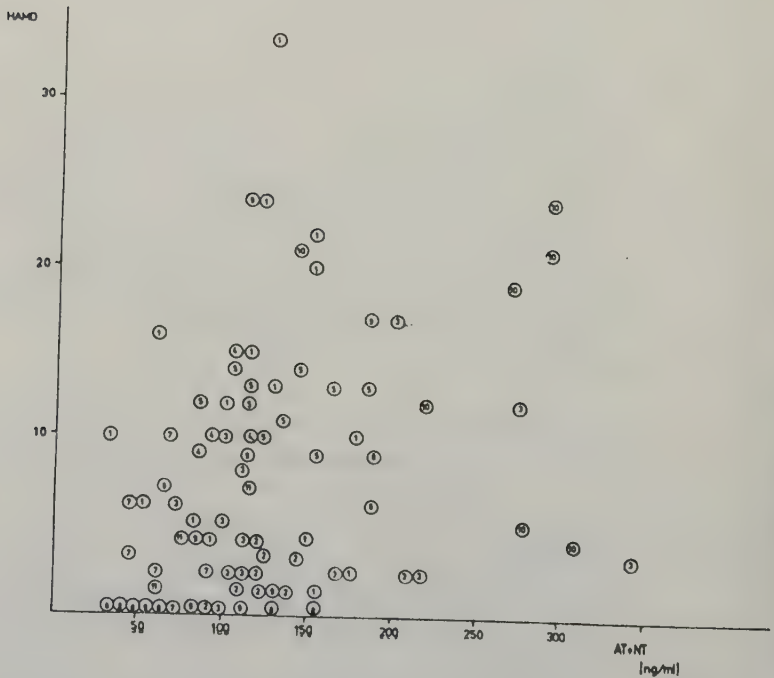
Die Abbildungen 2 und 3 stellen die Beziehung zwischen den Gesamtspiegeln, das ist die Summe aus der gegebenen Substanz und ihrem Metaboliten, und den Werten der Hamilton-Depressions-Skala dar, die Abbildungen 4 und 5 die Beziehung zwischen der Hamilton Skala und den Demethylierungsquotienten. Jedem Patienten ist jeweils ein Symbol zugeordnet. Es ergibt sich in allen Diagrammen eine breit gestreute Punktwolke. Zwar lassen sich durch die Punkte der einzelne Patienten Ausgleichsgeraden konstruieren, diese zeigen jedoch keinen einheitlichen Verlauf. Die Demethylierungsquotient-HAMD- Diagramme zeigen, daß bei Amitriptylin-Demethylierungsquotienten größer als 1,0 beziehungsweise bei Imipraminquotienten größer als 3 die Schwankungsbreite der HAMD-Werte scheinbar nach oben begrenzt ist.

3.4.2. Korrelation zwischen meßpsychologischen Werten und den Serumkonzentrationen der Einzelsubstanzen

In Tabelle¹¹ sind die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse zwischen meßpsychologischen Rating-scores und Plasmakonzentrationen dargestellt. Es wurde hier einerseits der statistische Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der verabreichten Pharmaka, ihrer Metaboliten und der mit Hilfe der Hamilton-Depressions-Skala ermittelten Fremdbeurteilung ermittelt, andererseits die Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und Selbsteinschätzung in der von-Zerssen-Skala (BfS) untersucht. Bei 4 Patienten lagen nicht ausreichend viele Wertepaarungen von meßpsychologischen Rating-Scores und Serumkonzentrationen vor, so daß keine Regressions-

Abb. 2

Beziehung zwischen den Werten der Hamilton-Depressions-Skala und den Gesamtspiegeln von Amitriptylin + Nortriptylin. Die Punkte geben die Wertepaare der Patienten zum jeweiligen Untersuchungstermin wieder



HAMD = Wert der Hamilton-Depressions-Skala

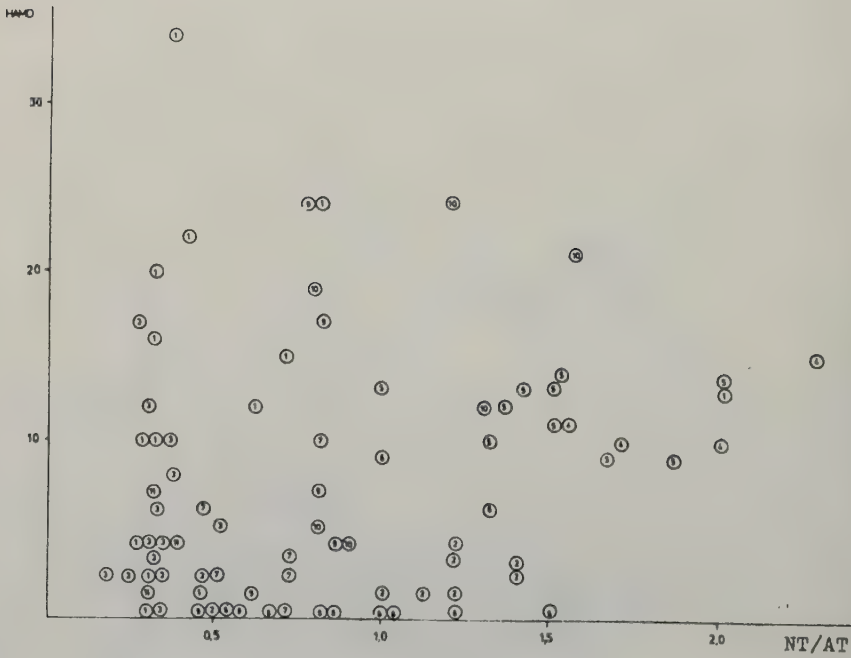
AT + NT = Gesamtspiegel Amitriptylin + Nortriptylin
(ng / ml)

Ⓝ = Patienten-Nummer

Abb. 4

Beziehung zwischen der Hamilton-Depressions-Skala und
den Demethylierungsquotienten von Amitriptylin.

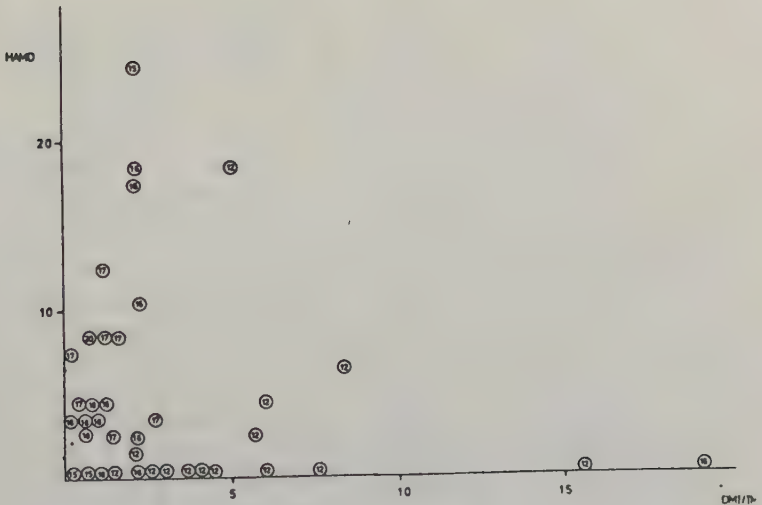
Die Punkte geben die Wertepaare der Patienten zum
jeweiligen Untersuchungstermin wieder.



HAMD = Hamilton-Depressions-Skala
NT / AT = Demethylierungsquotient
(n) = Patientennummer

Abb. 5

Beziehung zwischen den Werten der Hamilton-Depressions-
Skala und den Demethylierungsquotienten von Imipramin.
Die Punkte geben die Wertepaare zum jeweiligen
Untersuchungstermin wieder



Tab. 11

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der
Beziehung zwischen den Werten der Hamilton-Depressions-
Skala bzw. der von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala und
den Serumkonzentrationen von Amitriptylin bzw. Imipramin
und ihren Metaboliten

Pat.	S-Bfs		I-Bfs		S-HAMD		I-HAMD		S
1	0,16	n.s.	0,05	n.s.	-0,25	n.s.	0,14	n.s.	A
2	0,33	n.s.	0,16	n.s.	-0,38	n.s.	0,16	n.s.	A
3	0,81	++++	0,92	++++	0,15	n.s.	0,2	n.s.	A
4	0,79	++	0,94	+++	0,16	n.s.	0,37	n.s.	A
5	0,59	++	0,43	n.s.	0,57	++	0,98	++++	A
7	0,58	n.s.	0,54	n.s.	-0,39	n.s.	-0,26	n.s.	A
8	0,07	n.s.	-0,2	n.s.					A
9	0,31	n.s.	0,39	n.s.	0,17	n.s.	0,49	n.s.	A
10	-0,23	n.s.	-0,2	n.s.	-0,35	n.s.	0,44	n.s.	A
11	0,44	n.s.	0,92	+					
Ges.	0,35	n.s.	0,0	n.s.	0,15	n.s.	-0,05	n.s.	A
12	-0,11	n.s.	0,8	n.s.	-0,05	n.s.	0,07	n.s.	I
15	0,35	n.s.	0,51	n.s.	0,85	++	0,64	n.s.	I
16	0,18	n.s.	-0,43	n.s.	0,15	n.s.	-0,41	n.s.	I
17	-0,11	n.s.	0,23	n.s.	0,02	n.s.	-0,07	n.s.	I
18	-0,65	+	-0,56	+					I
20	0,77	+	0,15	n.s.					I
Ges.	0,22	n.s.	-0,22	n.s.	0,57	++++	0,11	n.s.	I

Abk.: S= Substanz (Amitriptylin bzw. Imipramin)
M= Metabolit (Nortriptylin bzw. Desipramin)
Bfs = von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala
HAMD= Hamilton-Depressions-Skala
A = Amitriptylin I = Imipramin
Pat. = Patienten-Nummer
n.s. = keine statistisch signifikante Korrelation
+ = p 0,1 ++ = p 0,05 +++ = p 0,01
++++ = p 0,001

analyse durchgeführt werden konnte (Pat. Nr. 6 und 19 mit nur 2 Wertepaaren, Pat. Nr. 14 mit einem und Pat. Nr. 13 mit keinem).

Die Korrelation zwischen den Amitriptylin-Konzentrationen und Bfs-Werten war bei 3 Patienten (Nr. 3, 4, 5) signifikant positiv. Zwischen den Nortriptylin-konzentrationen und Bfs-Scores fand sich in 2 Fällen eine signifikante positive Korrelation (Pat. Nr. 3 und 4). Ein Patient (Pat. Nr. 5) zeigte sowohl zwischen Amitriptylin- als auch Nortriptylin-Konzentrationen und HAMD-Werten einen signifikant positiven Korrelationskoeffizienten.

In der Imipramin-Gruppe zeigte lediglich ein Patient (Pat. Nr. 15) eine signifikant positive Korrelation zwischen Imipramin und HAMD. Die Imipramin/ HAMD-Wertepaare aller Patienten zusammen korrelierten signifikant positiv.

Signifikante negative Korrelationskoeffizienten fanden sich in keiner der beiden Behandlungsgruppen.

Der Zusammenhang zwischen der Eigen- (von Zerssen Befindlichkeits-Skala) und Fremdbeurteilung (Hamilton-Depressions-Skala) ist in Tabelle 12 zu sehen.

In der Amitriptylin-Gruppe bestand eine signifikant positive Korrelation bei 3 Patienten (Pat. Nr. 2, 3, 9) sowie für die Gesamtdaten. Bei 6 Patienten war diese nicht signifikant.

In der Imipramin-Gruppe fand sich eine signifikant positive Korrelation bei 3 Patienten (Pat. Nr. 15, 16, 17) und bei den Gesamtdaten, keine positive bei 2 Patienten (Pat. Nr. 12, 18).

Bei 6 Patienten konnte keine lineare Regressionsanalyse durchgeführt werden.

Tabelle 12

Korrelation Hamilton-Depressions-Skala/ 8fs

Pat	Zahl d. Werte- paare	Correlation r	
1	15	0,46	n.s.
2	10	0,75	$p < 0,01$
3	19	0,62	$p < 0,01$
4	4	-0,03	n.s.
5	13	-0,03	n.s.
6	2	----	
7	10	0,29	n.s.
8	6	+	
9	12	0,87	$p < 0,001$
10	7	0,89	$p < 0,1$
11	3	(0,98)	n.s.
Ami gesamt	97	0,69	$p < 0,001$
12	15	0,07	n.s.
15	5	0,97	$p < 0,001$
16	11	0,74	$p < 0,01$
17	7	0,7	$p < 0,05$
18	7	0,59	n.s.
Imi gesamt	47	0,55	$p < 0,001$

+ bei diesem Patienten alle Hamilton-Werte = 0
Werte der 8fs von 6 - 26

3.4.3. Mittlere Plasmaspiegel und mittlere Befindlichkeit

Im Unterschied zu den vorangegangenen Abschnitten, in welchen die Punkt-zu-Punkt-Korrespondenz von meßpsychologischen Rating-Scores und Plasmakonzentrationen betrachtet wurde, wird in diesem Teil untersucht, ob

- a) ein Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der psychologischen Ratingscores und den Mittelwerten der Serumkonzentrationen
- b) ein Zusammenhang zwischen der Stabilität der Plasmaspiegel und der Stabilität der psychischen Befindlichkeit besteht.

In den Tabellen 13 und 14 sind die Mittelwerte, absoluten und relativen Standardabweichungen der Hamilton-Depressions-Skala beziehungsweise der von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala denen der Plasmaspiegel gegenübergestellt. Die Daten wurden nach der Reihenfolge der mittleren Hamilton-Scores geordnet.

Die Tabellen zeigen die im letzten Abschnitt erwähnten Unterschiede zwischen Selbsteinschätzung durch den Patienten und Fremdbeurteilung durch den behandelnden Arzt.

Es läßt sich kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der verwendeten meßpsychologischen Skalen und denen der Plasmaspiegel feststellen. Gleiches gilt für die absoluten und relativen Standardabweichungen der Serumkonzentrationen. Umgekehrt findet sich keine Beziehung zwischen der Stabilität der psychischen Befindlichkeit - wobei als Parameter hierfür die Standardabweichung der Rating-Scores verwendet wird - und den Mittelwerten und Standardabweichungen der Plasmaspiegel.

Lediglich bei Nortriptylin scheinen hohe relative Standardabweichung, das heißt große Schwankungen

Tab. 13 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der psychologischen Parameter mit den Serumkonzentrationen Amitriptylin und Nortriptylin.

Pat	Hamilton			Bfs			Amitriptylin			Nortriptylin		
	$\bar{x}$	sDev	r.SDev	$\bar{x}$	sDev	r.SDev	$\bar{x}$	sDev	r.SDev	$\bar{x}$	sDev	r.SDev
8	0	0	0	19,9	7,11	35	35,7	24,3	64	33,5	17,8	33
2	2,55	2,1	85	4,15	5,11	123	59,4	11,0	18	56,0	17,6	31
3	4,5	4,59	102	6,95	13,7	197	139	70	50	46,3	18,4	39
7	4,6	3,73	80	21,5	4,5	21	36	13,8	36	24,6	11,8	48
11	6,25	5,12	81				76,1	27	35	25,6	8,5	35
9	7,55	8,17	108	31,6	16,8	53	53	25,6	48	44,8	20,9	46
4	10,4	3,55	34	19,6	8,14	41	39,1	11,9	30	73,8	23,8	32
1	12,5	9,02	72	34,4	11,1	32	79,9	35,7	44	37,5	25,9	69
10	15,1	3,9	25	49,1	8,72	17	135,7	23,1	17	146,6	20,1	14
Gesamt Amitriptylin												
	6,67	6,93	103	17,26	15,1	87						

Bfs = von Zersen Befindlichkeits-Skala $\bar{x}$ = Durchschnittswert

r. SDev = relative Standardabweichung (in %)

Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen mittleren HAM9- Scores bzw. Bfs Scores und Plasmaspiegeln

sDev = Standardabweichung d. Einzelwerte

Tab. 14 Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der psychologischen Parameter mit den Serunkonzentrationen von Imipramin und Desipramin

Pat.	Hamilton			Bfs			Plasmaspiegel				Desipramin		
	$\bar{x}$	sDev.	r sDev.	$\bar{x}$	sDev	r. sDev	$\bar{x}$	sDev	r Sdev	$\bar{x}$	sDev	rsDev	
12	0,35	1,08	33	3,83	4,27	111	35,41	38,07	107	173	171	99	
18	2,28	1,7	74	18,5	7,17	38	54,7	16,9	30	39,5	13,23	33	
15	4,8	10,7	223	15,7	17,6	112	206,8	107,2	51	237	152,7	64	
20				11,3	4,88	43	47,57	19,4	40	57,14	12,2	21	
17	8,1	7,01	86	33,4	17,5	52,4	250	168	67	276	114	41	
16	10,16	8,35	82	13,1	13,6	104	135	66	49	287	113	39	
Gesamt Imipramin													
	3,31	6,38	192	10,9	12	109							

Bfs= von Zerssen Befindlichkeits-Skala $\bar{x}$ = Durchschnittswert sDev = Standardabweichung

der Plasmaspiegel mit hohen Werten in der von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala (Bfs) und damit schlechter Beurteilung des eigenen Befindens durch den Patienten verbunden zu sein.

3.4.4. Remissionsgrad und Plasmaspiegel

Als dritte Betrachtungsweise werden die Patienten nach klinischen Kriterien in Gruppen eingeteilt und Mittelwerte und relative Standardabweichungen der Patienten in den jeweiligen Gruppen untersucht.

Als Patienten mit " gutem Erfolg " werden solche bezeichnet, die während ihrer Teilnahme an der prophylaktischen Behandlung weder stationär aufgenommen werden mußten noch in der von 0 bis 4 reichenden Remissions-Skala mit 3 beurteilt wurden. Wurde den Patienten mindestens einmal ein Wert 3 in der Remissions-Skala zugeordnet, so wurden sie der Gruppe mit " mäßigem Erfolg " zugeteilt. Unter der Gruppe mit " keinem Erfolg " werden die Patienten verstanden, bei welchen eine stationäre Wiederaufnahme im Beobachtungszeitraum erfolgte. Tabelle 15 zeigt die Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Gruppen.

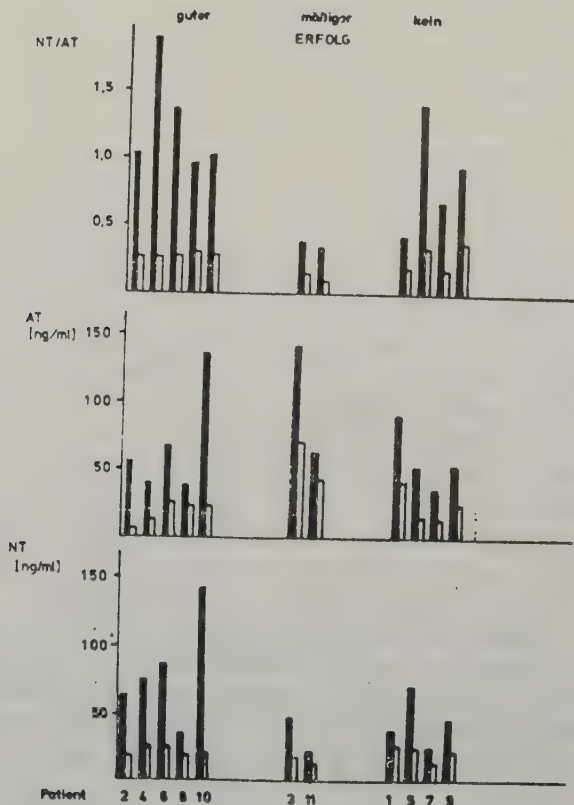
Tab. 15 Prophylaktischer Erfolg der Behandlung mit Amitriptylin bzw. Imipramin

Proph. Erfolg	Amitriptylin	Imipramin
"gut"	5	5
"mäßig"	2	1
"kein Erfolg"	4	3
Gesamt	11	9
"gut"= Remissionsgrad 0 - 2 "mäßig"= Remissionsgrad 3		
"kein Erfolg" = stationäre Wiederaufnahme erforderlich		

Wie Tab. 15 zeigt, wurden nach den oben genannten Kriterien aus der Amitriptylin-Gruppe 5 Patienten der Gruppe " guter Erfolg ", 2 der Gruppe mit " mäßigem Erfolg ", die übrigen 4 der mit " keinem Erfolg " zugeordnet. Bei Imipramin wurden 6 Patienten mit " gutem Erfolg " behandelt, 1 mit " mäßigem Erfolg ", 3 " ohne Erfolg " behandelt. Als Laborparameter sind jeweils die Durchschnittswerte der verwendeten Substanz, ihres Metaboliten und der Demethylierungsrate durch schwarze Säulen dargestellt. Die danebenstehenden schraffierten Säulen zeigen die Standardabweichungen dieser Werte. Die Ergebnisse zeigen die beiden Diagramme auf den folgenden Seiten (Abb. 6 und 7)

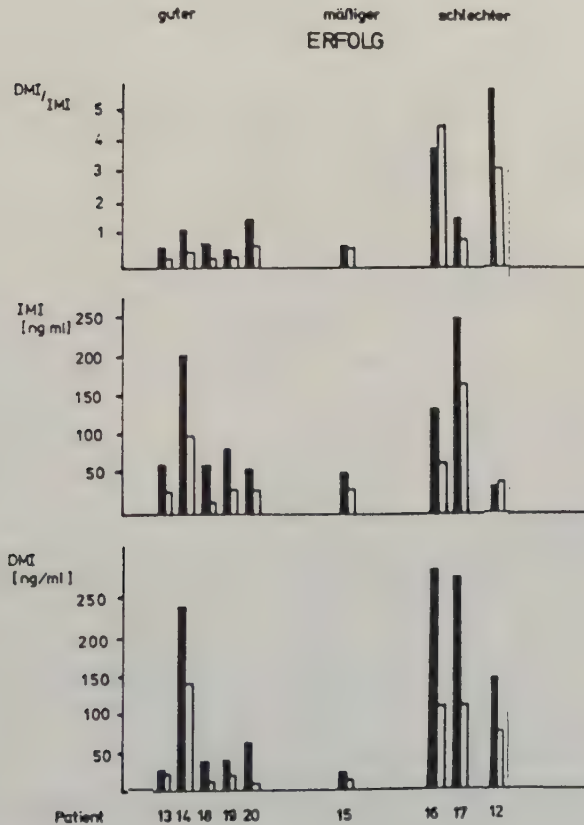
Auch hier lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen. Dies gilt sowohl für die durchschnittlichen Spiegel als auch für die dazugehörigen Standardabweichungen. Lediglich die Nortriptylin-Spiegel der Gruppe mit " mäßigem " und " keinem Erfolg " scheinen im Durchschnitt betrachtet etwas niedriger zu sein als in der Gruppe mit " gutem Erfolg ". Auch hier überschneiden sich jedoch die Bereiche, betrachtet man die Patienten 8 und 5, so stark, daß nicht entschieden werden kann, ob nicht alle Werte einer Grundgesamtheit entstammen. Dies wird auch durch die Abbildungen 8 bis 10 angedeutet, in welchen der Remissionsgrad zum Untersuchungszeitpunkt gegen die Plasmaspiegel beziehungsweise die Demethylierungsrate aufgetragen ist. Die Befindlichkeit zum jeweiligen Zeitpunkt läßt keinen Zusammenhang mit den Laborparametern erkennen.

Abb. 6 Die Beziehung zwischen dem prophylaktischen Erfolg und den Durchschnittswerten und Standardabweichungen der Plasmaspiegel von Amitriptylin, Nortriptylin und Demethylierungsquotienten während der gesamten Untersuchungszeit



AT = Amitriptylin- Konz. = Mittelwert
 NT = Nortriptylin- Konz. = Standardabweichung
 NT/AT = Demethylierungsquotient
 guter Erfolg = keine depressive Phase
 mäßiger Erfolg = ambulant behandelte depressive Phase
 kein Erfolg = stationäre behandelte depressive Phase

Abb. 7 Beziehung zwischen prophylaktischem Erfolg und den Mittelwerten und Standardabweichungen der Plasmaspiegel von Imipramin, Desipramin und Demethylierungsquotienten während der gesamten Untersuchungszeit



IMI = Imipraminkonzentration ■ = Mittelwert
 DMI = Desipraminkonzentration □ = Standardabweichung
 DMI / IMI = Demethylierungsquotient
 guter Erfolg = keine depressive Phase
 mäßiger Erfolg = ambulant behandelte depressive Phase
 kein Erfolg = stationäre Wiederaufnahme

Abb. 8 Beziehung zwischen den Werten der Remissionsskala
und den Serumkonzentrationen von Amitriptylin und

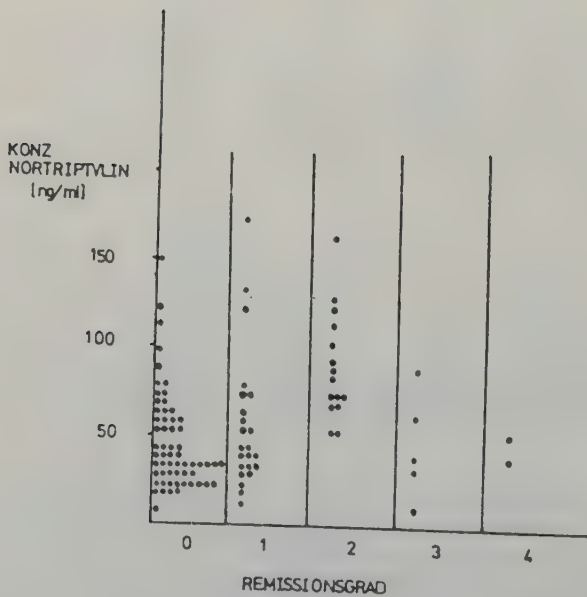
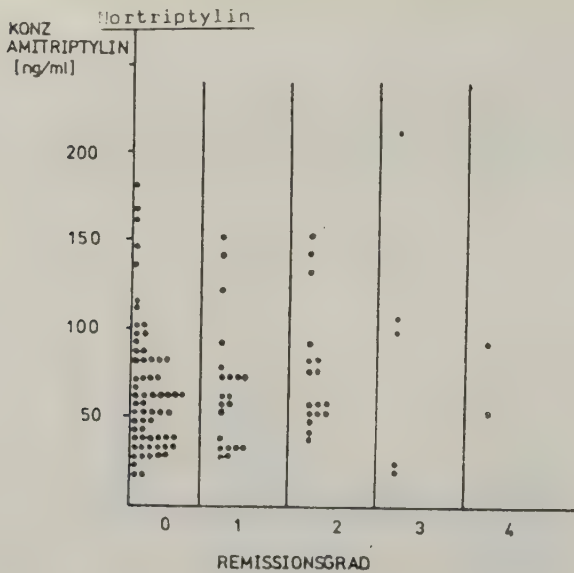


Abb. 9 Beziehung zwischen den Werten der Remissionsskala und den Serumkonzentrationen von Imipramin und Desipramin

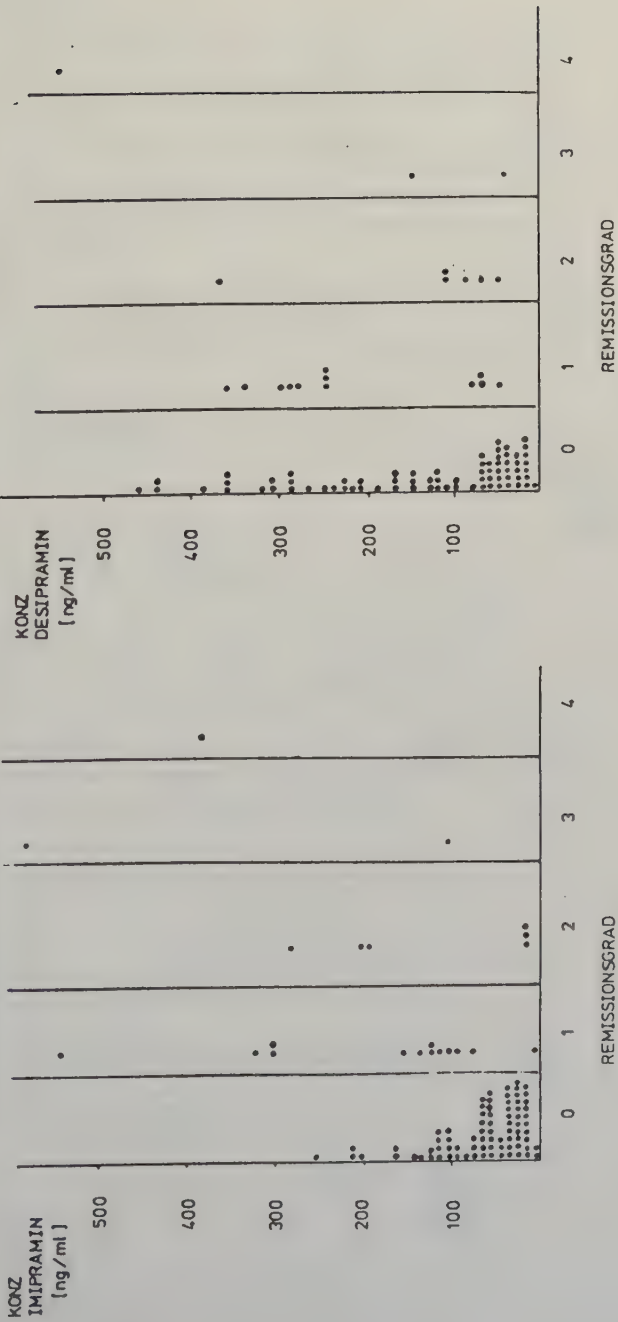
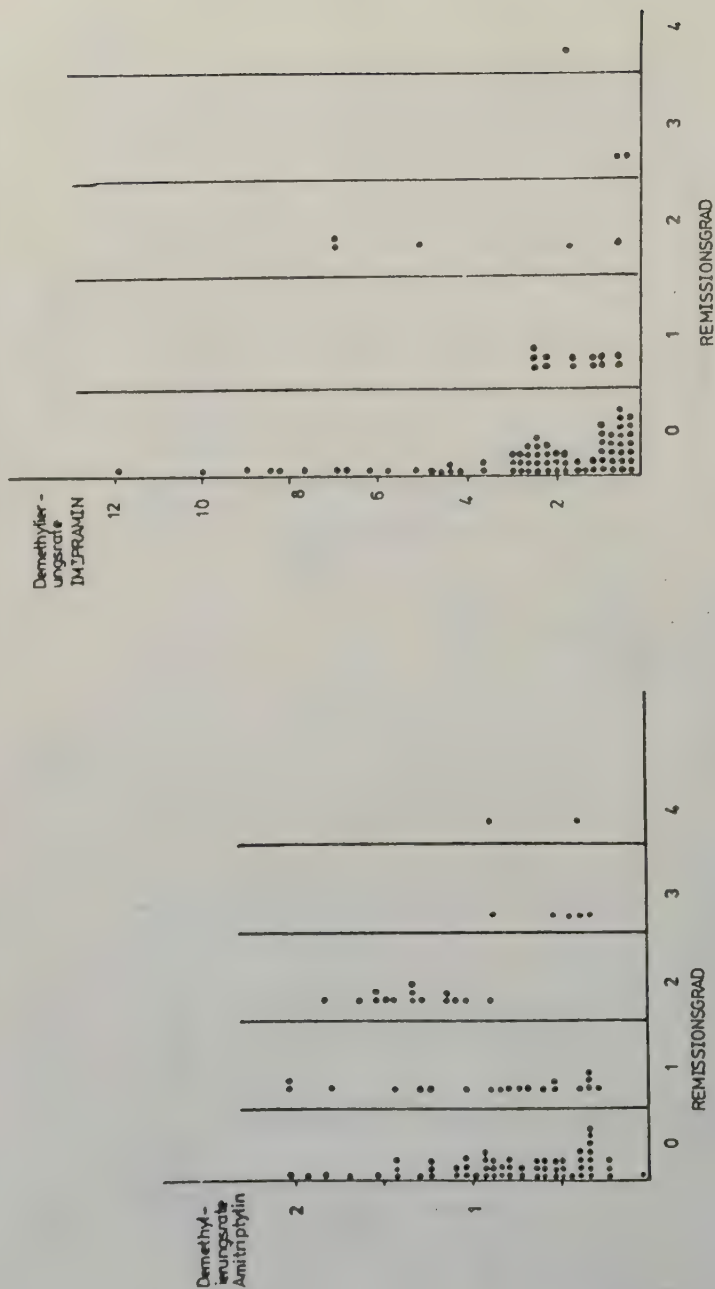


Abb.10 Beziehung zwischen den Werten der Remissionskala und den Demethylierungsraten



3.5. Nebenwirkungen

Zur Feststellung im Verlaufe der Behandlung auftretender Nebenwirkungen wurden bei jedem Patienten folgende Kontrollen in regelmäßigen Abständen durchgeführt:

- I) bei jedem Arztbesuch
 - a) Selbstbeurteilung von Nebenwirkungen durch den Patienten mit Hilfe der von-Zerssen-Beschwerde-Liste (BL^o)
 - b) Fremdbeurteilung durch den behandelnden Arzt in den Verlaufsprotokollen
 - c) Kontrolle von Gewicht, Blutdruck und Puls
 - d) Transaminasen- und Blutbildkontrolle
- II) viertel- bis halbjährlich
 - a) TRH- Test
 - b) Glucose-Toleranz- Test
 - c) EKG und Belastungs-EKG
 - d) EEG

3.5.1. subjektive Beschwerden

3.5.1.1. Häufigkeit und Verteilung der Beschwerden

Das sich ergebende Bild der subjektiven Beschwerden, wie sie sich in der von-Zerssen-Beschwerde-Liste BL^o zeigten, ist in Tabelle 16 wiedergegeben.

Es fällt auf, daß die einzelnen Beschwerden in höchstens 12,5% der Fragebögen als "stark" bezeichnet werden, dagegen in bis zu 30 % als "mäßig ". Diese Einschätzung des Beschwerdegrades deckt sich mit der Tatsache, daß sich lediglich bei 2 Patienten eine Klage über somatische Beschwerden, die mit der Medikation in Zusammenhang gebracht und nicht auf ein vorbestehendes Leiden zurückgeführt werden, in den Verlaufsbögen findet.

Von den übrigen Patienten wurden die Beschwerden dem behandelnden Arzt nicht ausdrücklich geklagt.

Die prozentuale Häufigkeit der am meisten geklagten Beschwerden in Prozent der ausgefüllten Fragebögen zeigt Tabelle 17.

Tab. 16 Summe der von den Patienten in der Beschwerde-Liste
(BL-0) geklagten somatischen Nebenwirkungen .

	<u>NW stark</u>		<u>NW mäßig</u>		Beschwerde
	Σ Pat.	Σ Beschw.	Σ Pat	Σ Beschw.	
A	1	1	5	14	Sehstörungen
I	2	8	5	25	
A	3	7	6	17	Heißhunger
I	1	7	5	11	
A	2	4	5	22	Starker Durst
I	3	10	6	15	
A	0	0	2	4	Durchfall
I	1	1	3	4	
A	2	8	4	14	Verstopfung
I			2	3	
A	0	0	4	10	Unverträglichkeit best. Speisen
I	1	1	3	12	
A	2		4		Mundtrockenheit
I	2	5	1		
A	3	6	4	14	Tremor
I	0	0	3	25	
A	1	4	4	9	Hautveränderungen
I	2	3	2	3	
A	1	1	2	4	Juckreiz
I	2	3	2	8	

Anzahl der ausgewerteten Fragebögen:

Amitriptylin 114 Fragebögen von 10 Patienten

Imipramin 79 Fragebögen von 6 Patienten

A = Amitriptylin

I = Imipramin

Beschw. = geklagte Nebenwirkung

NW stark = Nebenwirkung als stark bezeichnet

NW mäßig = Nebenwirkung als mäßig bezeichnet

Tab.17 Häufigkeit der geklagten Nebenwirkungen im
Verhältnis zur Gesamtzahl der beantworteten
Fragebögen. (Angaben in % der Fragebögen)

Beschwerde	Mäßig	Stark	Mäßig u. Stark	
Durst	19,2	3,5	22,7	A
	17,1	4,6	21,7	I
Schwitzen	17,0	8,7	25,7	A
	29,1	8,8	37,9	I
Heißhunger	14,9	6,1	21,0	A
	15,0	0,0	15,0	I
Verstopfung	12,0	7,0	19,0	A
	20,0	12,5	32,5	I
Tremor	12,0	5,2	17,2	A
	39,0	0,0	39,0	I
Sehstörungen	12,0	0,8	12,8	A
	26,5	4,6	31,1	I

A = Amitriptylin-Gruppe

I = Imipramin-Gruppe

Mäßig = vom Patienten in der BL-0 als " mäßig " charakterisiert

Stark = vom Patienten in der BL-0 als " stark " charakterisiert.

3.5.1.2. Individuelle Stärke der Nebenwirkungen

Als Maß für den Grad der subjektiv empfundenen somatischen Beeinträchtigung des Patienten jeweils zum Zeitpunkt des Untersuchungstermins kann ein Summenwert aus den Items 1-7, 9-11 sowie 14 und 15 der Beschwerdeliste B-L⁰ dienen. Die Items Lebensmüdigkeit, Vergeßlichkeit, Berufliche und private Sorgen, sowie Menstruationsstörungen (8,13,16,17) wurden nicht mitgezählt. Jedes Item, das mit " stark " bezeichnet wurde, ergab 3 Punkte, " mäßig " 2 Punkte, " kaum " 1 Punkt und " gar nicht " 0 Punkte. Durch Summation wurde ein Gesamtscore gebildet, welcher in Näherung eine zahlenmäßige Erfassung der Nebenwirkungen ermöglichen soll. Tab. 18 zeigt die Durchschnittswerte sowie die Standardabweichungen.

Tab. 18

Mittelwerte und Standardabweichungen der
vom Patienten empfundenen Nebenwirkungen

Pat.	$\bar{x}$	S-Dev.
1	5,4	1,5
2	8,6	3,5
3	9	4,6
4	4,6	2,7
7	17,4	3,8
8	0,5	1,1
9	12,1	5,4
11	5	2,7
12	6,5	1,5
15	12,1	5,1
16	10,4	3,4
18	1,6	1,0
19	15,5	2,1
20	5,5	1,5

Wie aus der Tabelle hervorgeht unterliegen die Nebenwirkungen bei deutlichen interindividuellen Unterschieden nur geringen intraindividuellen Schwankungen.

Die am häufigsten geklagten subjektiven Begleiterscheinungen waren in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit bei Amitriptylin " vermehrtes Schwitzen", " Durst ", "Heißhunger", " Verstopfung" und " Tremor". Unter Imipramin standen " Tremor ", " vermehrte Schweißneigung ", " Sehstörungen " und "Obstipation" im Vordergrund.

Insgesamt klagten die Patienten der Imipramin-Gruppe häufiger über Nebenwirkungen als die Patienten der Amitriptylin- Gruppe.

Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Nebenwirkungen läßt keine Toleranzentwicklung im Sinne einer Abnahme der Nebenwirkungen erkennen. Umgekehrt läßt sich nach längerer Medikamenteneinnahme keine signifikante Zunahme der Nebenwirkungen feststellen. Statt dessen scheint es zwei Gruppen von Begleiterscheinungen zu geben:

- a) unregelmäßig auftretende
- b) konstante Begleiterscheinungen

Zu a) zählen Juckreiz und Hautveränderungen, die in 4 Fällen auftraten, die jedoch bei fortgesetzter Therapie wieder verschwanden. In keinem der Fälle war eine dermatologische Intervention nötig, eine genaue Typisierung der Hauterscheinungen liegt nicht vor.

Zu b) zählen die übrigen adrenergen und anticholinergen Nebenwirkungen.

3.5.1.3. subjektive Begleiterscheinungen und Depressivität

Nachdem depressive Zustände auch im somatischen Erleben ihren Niederschlag finden, muß die Frage untersucht werden, inwieweit die geklagten somatischen Beschwerden Ausdruck der depressiven Grunderkrankung oder Folge der verabreichten Pharmaka sind. Dazu werden die oben verwendeten Nebenwirkungswerte (NW) den Werten der von-Zerssen-Befindlichkeitsskala gegenübergestellt. Abbildung 11 soll dies veranschaulichen.

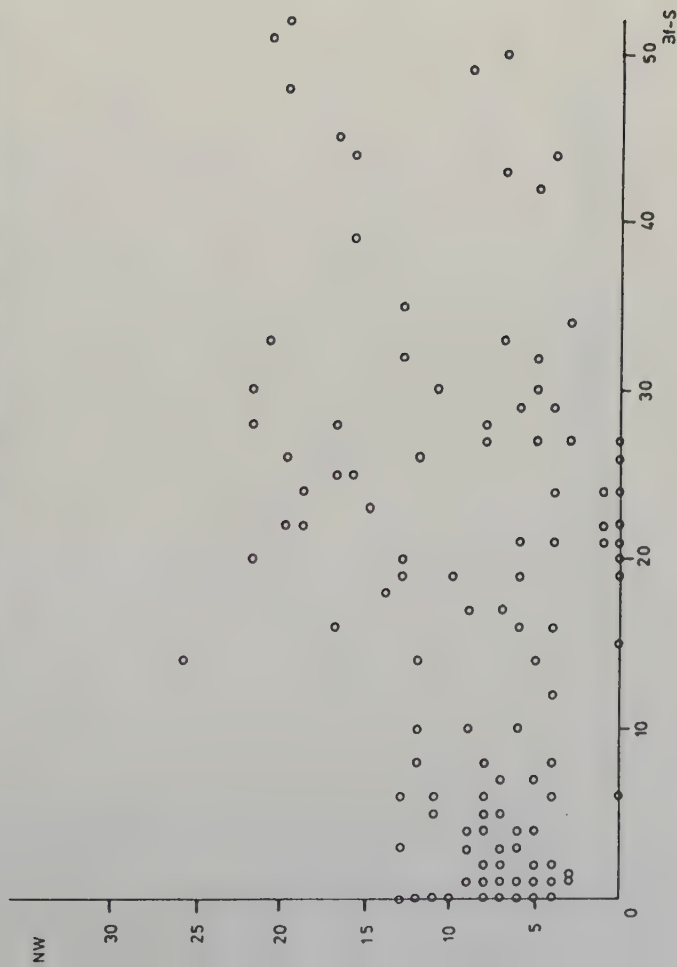
Es zeigt sich kein lineares Anwachsen der Nebenwirkungen mit Zunahme der Depressivität. Trotzdem fällt auf, daß bei niedrigen Bf-S Werten (Bf-S kleiner als 13) die subjektiven Beschwerden Werte von 13 nicht überschreiten. Bei steigender Depressivität hingegen sind alle Werte von 0 bis 27 zu finden.

3.5.1.4. Nebenwirkungen und Plasmaspiegel

Neben den subjektiven Beschwerden als Bestandteil der depressiven Symptomatik können auch die verabreichten Medikamente selbst subjektive Nebenwirkungen verursachen. In den Abbildungen 12 und 13 wird untersucht, ob eine feste Beziehung zwischen den Plasmakonzentrationen der Medikamente und den von den Patienten empfundenen Begleiterscheinungen besteht. Die Konzentrationen von Medikament und Metabolit sind gegen die Nebenwirkungswerte aufgetragen.

Es läßt sich keine irgendwie geartete Beziehung zwischen Serumkonzentrationen und Ausmaß der Nebenwirkungen feststellen.

Abb. 11 Abhängigkeit der geklagten somatischen Nebenwirkungen von
der depressiven Verstimmung zum Untersuchungszeitpunkt

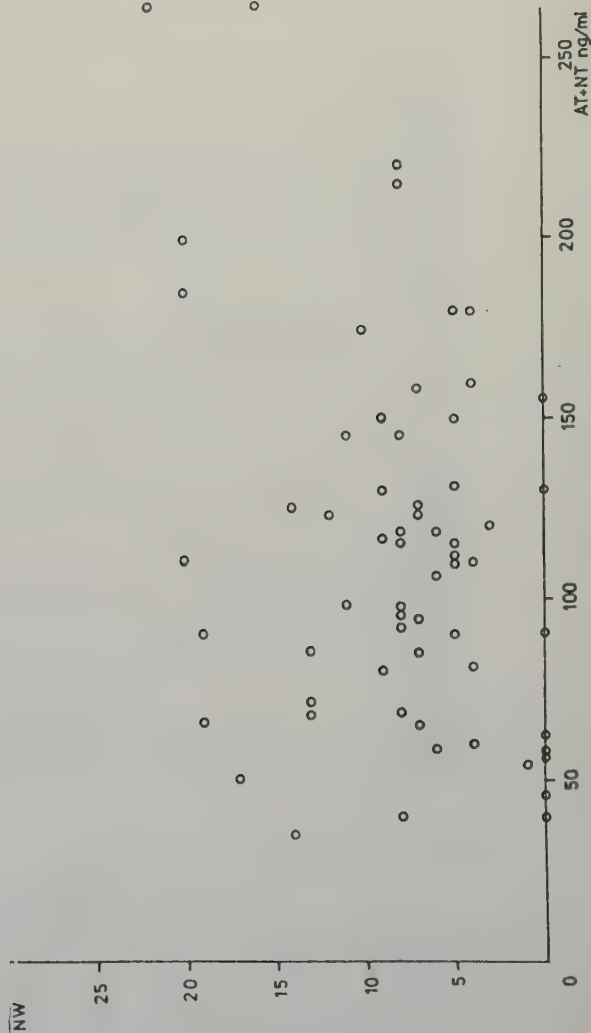


Legende:

NW = Summe der vom
Patienten in B-L
geklagten Nebenwir-
kungen ("stark"=3,
"mäßig"= 2, "kaum"=
1 Punkt)

Bf-S = Summe der in der
v.Zerssen-Befind-
lichkeitsliste an-
gegebenen Klagen
(Auswertungsschema
s. Seite 72)

Abb. 12 Abhängigkeit der empfundenen Nebenwirkungen von den Gesamtspiegeln
 (= Summe aus Amitriptylin und Nortriptylin)

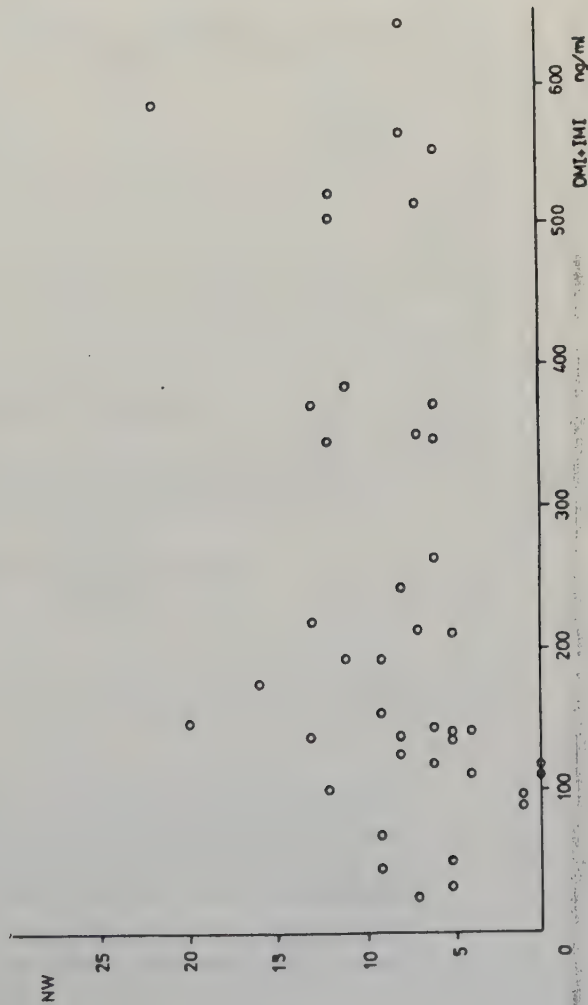


Legende:

NW = Summe der vor Patienten
 in der B-L O geklasten
 subjektiven Beschwerden
 "stark" = 3 Punkte
 "Mäßig" = 2 Punkte
 "Kaum" = 1 Punkt

AMI + NOR = Gesamtspiegel
 Amitriptylin +
 Nortriptylin

Abb. 13 Abhängigkeit der subjektiven Beschwerden von den Gesamtspiegeln (Imipramin + Desipramin)



Legende:

NW = Summe der vom Patienten
in der B-L₀ geklagten
subjektiven Beschwerden
" Stark " = 3 Punkte
" Mäßig " = 2 Punkte
" Kaum " = 1 Punkt
IMI + DMI = Gesamtspiegel
Imipramin +
Desipramin

3.5.2. Objektivierbare Veränderungen

3.5.2.1. Gewichtsveränderungen

Bei jedem Arztbesuch wurden die Patienten gewogen. Es wurde sowohl die Differenz zwischen Ausgangs- und Endgewicht als auch die prozentuale Veränderung in Prozent des Ausgangsgewichts berechnet.

Tab. 19 zeigt die Werte:

Tab. 19 Gewichtsveränderungen der Patienten im Verlauf der prophylaktischen Therapie

Med.	Gewichtsänderung(kg)	prozentuale Veränderung	Patient
AMI	+ 5	+9,1	2
AMI	+ 7	+8,1	9
AMI	+ 2	+3,6	8
AMI	+ 2	+3,3	3
AMI	+ 1	+1,2	5
AMI	o	o	6
AMI	o	o	1
AMI	o	o	7
AMI	0	o	4
AMI	o	o	11
AMI	- 4	-4,5	1o
IMI	+ 5	+8,3	12
IMI	+ 3	+4,8	17
IMI	+ 3	+4,2	2o
IMI	+ 2	+2,5	18
IMI	+ 1	+1,4	15
IMI	o	o	16
IMI	- 3	-4,4	19
IMI	- 3	-4,9	14
IMI	- 11	-15	13

Bei Imipramin kam es ungefähr im gleichen Ausmaß zu Gewichtszu- wie abnahmen. Unter Amitriptylin nahmen die Patienten eher zu, in einem Fall ist eine Gewichtsabnahme festzustellen. Die Gewichtsveränderungen lassen sich nicht mit der Klage " Heißhunger " in der B-L^o in Verbindung bringen:

In der Imipramin-Gruppe zeigen von 5 Patienten, die über Heißhunger klagten, 3 eine Gewichtszunahme, 2 eine Gewichtsabnahme. Ein ähnliches Bild ergab sich bei Amitriptylin. Hier bedeutet eine hohe Klagehäufigkeit über " Heißhunger " nicht unbedingt eine starke Gewichtszunahme.

Gewichtszunahmen finden sich in allen Altersgruppen ungefähr gleich häufig, bei Frauen auch postmenopausal nicht häufiger.

3.5.2.2. Blutdruck und Puls

Bei keinem der Patienten beider Gruppen ergab sich im Lauf der Behandlung eine wesentliche Änderung des Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert. Die Pulsfrequenz lag bei 6 von 8 Patienten, bei denen genügend Werte für eine Auswertung vorlagen, im oberen Normbereich mit Übergang zur Sinustachykardie.

Bei einer Patientin ergab sich während der Behandlung unter zusätzlicher Digitalismedikation bei vorbestehender Reizleitungsstörung eine Bradyarrhythmie.

3.5.2.3. Orale Glucosbelastung

Bei keinem Patienten änderte sich der orale Glucosebelastungstest während der Behandlung. Die Werte lagen bei allen Patienten im Normbereich.

3.5.2.4. Transaminasen und Blutbild

Transaminasenanstiege waren bei keinem Patienten festzustellen. Die Werte lagen im Normbereich. Beim Blutbild zeigten sich ebenfalls keine Änderungen, zum Beispiel keine Granulozytopenie, Eosinophilie oder Anämie.

3.5.2.5. Schilddrüsenwerte

Bei keinem Patienten traten klinisch-chemisch faßbare Funktionsstörungen der Schilddrüse unter der Behandlung neu auf. Bei je einem Patienten jeder Gruppe wurde bereits vor Beginn der Therapie eine präklinische Hypothyreose diagnostiziert, bei einem davon eine Substitutionstherapie durchgeführt.

Bei keinem Patienten konnten während der Therapie Schilddrüsenantikörper nachgewiesen werden.

Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Schilddrüsenlaborparameter im Verlauf der Langzeitbehandlung.

Wie ersichtlich ist, lassen sich keine einheitlichen Verlaufsprofile herauskristallisieren. Funktionsänderungen innerhalb der Normalbereiche treten bevorzugt in den ersten beiden Monaten nach Therapiebeginn auf. Im weiteren Verlauf nähern sich die Werte wieder ihren Ausgangswerten.

Bei einer Patientin sank der T_4 -Wert allerdings kontinuierlich über 10 Monate hinweg ab. Das Maximum der Veränderung trat auch hier in den ersten beiden Monaten auf.

Setzt man die Antwort im TRH-Test in Beziehung zum psychopathologischen Befund und zu den Plasmakonzentrationen der verabreichten Medikamente, so zeigt sich, daß keine einheitliche Beziehung zwischen TRH-Antwort und Psychopathologie beziehungsweise Plasmaspiegeln nachweisbar ist (siehe Abbildungen Anh. III/2,3,9,12).

Abbildung 14 Schilddrüsenparameter im Verlauf
der prophylaktischen Therapie mit
Amitriptylin

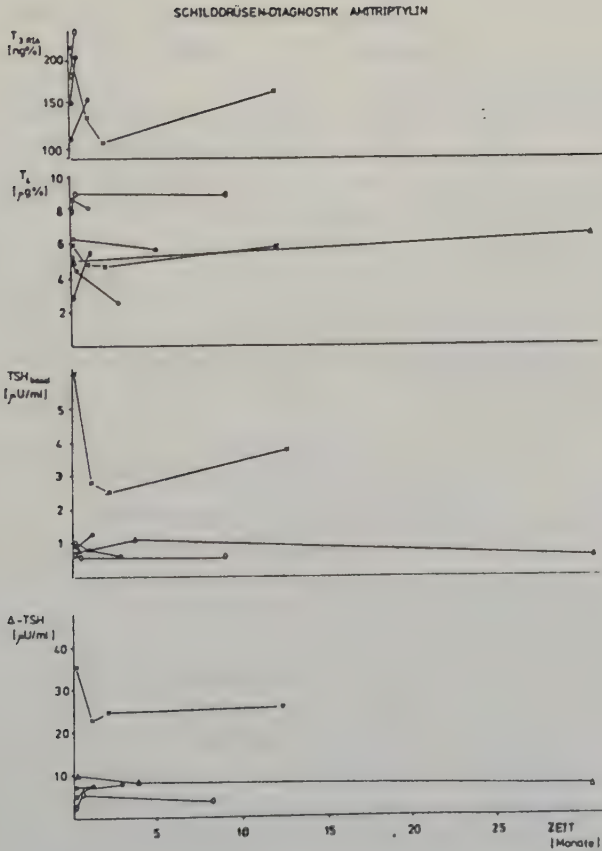
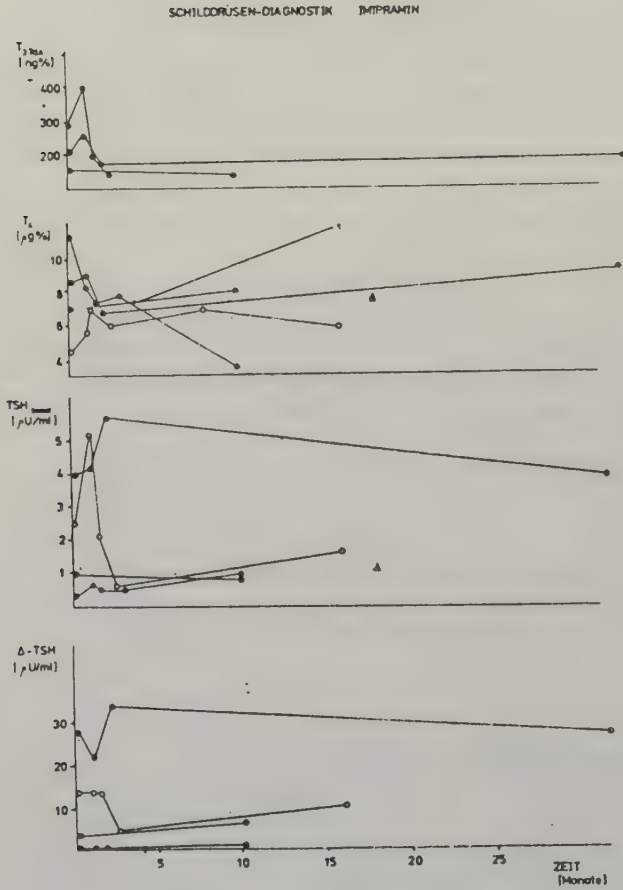


Abbildung 15 Schilddrüsenparameter im Verlauf der prophylaktischen Therapie mit Imipramin



3.5.2.6. EKG im Verlauf der Untersuchung

In der Amitriptylin Gruppe wurden bei 6 Patienten über einen längeren Zeitraum EKG- Kontrollen durchgeführt, in der Imipramin-Gruppe bei 4 Patienten. Allerdings konnte eine Patientin mit Amitriptylin nicht gewertet werden, da bei ihr bereits zu Beginn der Untersuchung Digitalisinduzierte Repolarisationsstörungen vorhanden waren. Diese wurden im folgenden weiterhin beobachtet. Bei den übrigen 5 Patienten zeigten 4 über den gesamten Verlauf keine Änderung des Befunds, bei 1 Patientin trat nach 16 Monaten eine Sinustachykardie bei einer gleichzeitig durch die Spiroergometrie nachgewiesenen Verschlechterung der Herz-Kreislaufverhältnisse auf. Von den 4 Patienten der Imipramin-Gruppe änderte sich bei 3 Patienten der Befund nicht, bei einer Patientin kam es nach 2 Jahren Therapie zu einer ST-Senkung in II, AVL und V₄. Dies ist mit der zu diesem Zeitpunkt erfolgten Digitalismedikation in Zusammenhang zu bringen. Insgesamt trat bei keinem Patienten eine auf die Antidepressivaeinnahme zurückführbare Repolarisationsstörung auf. Dies gilt sowohl für das EKG in Ruhe wie unter Belastung.

3.5.2.7. EEG im Verlauf der Untersuchung

Von den Patienten der Studie unterzogen sich 18 Patienten (10 Amitriptylin, 8 Imipramin) mindestens einer zweiten EEG- Kontrolle im Verlauf der Langzeitprophylaxe. Eine Zusammenfassung der EEG- Veränderungen gibt Tab.20. 8 Patienten zeigten zu Beginn einen regelmäßigen EEG-Typ, 10 einen unregelmäßigen Typ. Im Verlauf der Studie veränderte sich bei 2 Patienten der Typ von regelmäßig auf unregelmäßig, bei weiteren 2 in umgekehrter Richtung. 2 Patienten zeigten über die Zeit ein wechselndes Typ-Verhalten. Die Zunahme der Regelmäßigkeit war bei beiden Patienten (4 bzw. 23 Monate nach Beginn der Therapie) mit einem Abfall der Frequenz verbunden. Bei einem weiteren fiel die Grundfrequenz im Verlauf von 2 Monaten nach Beginn von 15- 20 / s auf 11 - 18 / s ab, bei den übrigen blieb die Frequenz über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant.

Bei 2 Patienten kam es zu einer Erhöhung der Amplitude um 10 μ V, bei den übrigen blieb diese gleich. Sämtliche EEGs zeigten Symetrie in den Ableitungen. Das Modulationsverhalten blieb in 15 Fällen konstant (10 spindelig, 5 wenig moduliert), in 2 Fällen ging es von spindelig in wenig moduliert über, in einem umgekehrt. Unterlagerungen traten bei 12 Patienten nicht auf, bei 2 über den gesamten Untersuchungszeitraum auf, bei 4 Patienten traten sie erst unter Behandlung auf (nach 8, 10, 20 und 26 Monaten), wobei sie bei einem wieder verschwanden. Überlagerungen fanden sich bei 2 Patienten über den gesamten Zeitraum unverändert, bei 2 Patienten verschwanden sie unter der Behandlung mit Amitriptylin, bei einem traten sie unter Behandlung mit Imipramin auf.

Bei Hyperventilation verschwanden bei 2 Patienten mit Beginn bzw. 4 Monate nach Beginn der Behandlung langsame Wellen, traten jedoch bei einem der beiden nach 15 Monaten wieder auf. Die übrigen zeigten keine Besonderheiten. Nach Hyperventilation zeigten 3 Vigilanzschwankungen über den gesamten Beobachtungszeitraum, bei einem verschwanden diese unter Behandlung. In einem Fall traten nach 10 Monaten K-Komplexe auf, zweimal langsame Wellen (nach 2 und 19 Monaten). In der Beurteilung wurde kein EEG als abnorm beurteilt, 8 als Norm-EEGs, 6 als Normvarianten. Unter Amitriptylin kam es in einem Fall zur Normalisierung des EEGs, unter Imipramin dreimal zur Wandlung von Normbefunden in Normvarianten.

Tab.20 EEG Veränderungen während Therapie

	regelmäßig	unregelmäßig	regelmäßig → unregelm.	unregelm. → regelm.	wechselnd. Verlauf
A	3	4	1	2	
I	2	3	1		2

<u>Frequenz</u>	unverändert	Anstieg	Abfall
A	8		2 (4 bzw. 23 Monate n. Bhdig.)
I	7		1 (2 Monate n. Behandlung)

<u>Amplitude</u>	gleichbleibend	Anstieg
A	9	1
I	7	1

- 71 -

<u>Symetrie</u> : bei allen vorhanden			
<u>Modulation</u>			
spindelrig	wenig moduliert	spind. → wenig m.	wenig mod. → spindelrig

A	0	3	1	0
I	4	2	0	1

<u>Unterlagerung</u>			
A	nach 26 u. 8 Monaten	7-8/s	zeitw. diffus
	nach 10 Monaten	5-6	zeitw. diffus
I	nach 20 Monaten	7-8/s	zeitw. diffus

<u>Überlagerung</u>	
A	nach 4 bzw. 12 Monaten Verschwinden der Überlagerung

In Hyperventilation

- A nach 4 Monaten Verschwinden von 2-3/s u. 6-7 /s Wellen
 I mit Beginn der Behandlung Verschwinden diffuser 6-7/s Wellen
 nach 15 Monaten unregelmäßige 4-6 /s

Nach Hyperventilation

- A Vigilanzschwankungen 3 Verschwinden d. Vigilanzschw. 1 keine Vigilanzsch. 6
 Verschwinden von Schlafspindeln u. K-Komplexen
 I nach 10 Monaten Vertexwellen: u, K komplexe
 nach 2 Monaten 7-8 Gruppen
 nach 19 Monaten 6-8 Gruppen

Beurteilung

Norm	Normvariante	Norm → Normvariante	Normvariante → Norm
A 4	5	0	1
II 4	1	3	0

(1 Patient: Zunahme d. Schläfrigkeit

2 Patienten: Zunahme d. Unregelmäßigkeit)

Legende: a - b = im Verlauf der Behandlung Übergang von a in b

A = Amitriptylingruppe

I = Imipramingruppe

Die Zeitangaben geben den Zeitraum von Beginn der Prophylaxe bis Auftreten der EEG-Veränderung in Monaten an

3.5.2.8. Sonstiges

In einem einzigen Fall zwangen die auftretenden Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie. Nach 2 Monaten klagte ein Patient erstmals über Miktionsbeschwerden, welche im folgenden wieder verschwanden. Nach 4 Monaten mußte die Therapie dann aber wegen akuten Harnverhaltens, welches nach Absetzen des Medikaments voll reversibel war, abgebrochen werden. Im Nachhinein wurde eine wohl schon zu Beginn der Therapie bestehende Prostatahypertrophie diagnostiziert.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Prophylaktische Wirksamkeit

Hauptfragestellung unserer Untersuchung war, ob eine Fortführung der Therapie mit tricyclischen Antidepressiva, im speziellen mit den hier verwendeten Substanzen Amitriptylin und Imipramin durchführbar ist und ob dies geeignet ist, einerseits die Rückfallhäufigkeit, andererseits das Auftreten erneuter Phasen bei unipolarer Depression zu verhindern.

4.1.1. Studienabbrüche

Wie sich in unserer Studie zeigte, stellt die mangelnde Bereitschaft vieler Patienten, sich einer Langzeitbehandlung mit Psychopharmaka zu unterziehen, den limitierenden Faktor bei der Durchführung einer Prophylaxe und bei der Untersuchung von deren Wirksamkeit dar.

Von 27 Patienten, denen eine prophylaktische Behandlung vorgeschlagen worden war, lehnten 7 bereits nach wenigen Wochen die Fortführung der Therapie ab. Diese kamen nicht in die Auswertung. Von den verbliebenen Patienten brachen 13 die Studie nach 4 - 25 Monaten ab. Dies entspricht, betrachtet man alle Patienten, denen eine Prophylaxe vorgeschlagen wurde, einer Ablehnung der Behandlung zu irgendeinem Zeitpunkt in 74 %.

In der Literatur wird diese Quote unterschiedlich angegeben. Während Glen (30) bei einer Studiendauer von 3 Jahren lediglich über 4 von 136 Patienten, die nach Beginn der Prophylaxe wegen nachträglicher Revision der Diagnose aus der Studie genommen wurden und einen Patienten, der ohne Angabe von Gründen ausschied, berichtet, brachen bei Hempel (40) 28 % die Studie ab oder wurden aus der Studie genommen (Studiendauer : 2 Jahre). Bei Prien (65) brachen während 2 Jahren unter Imipramin 24 % die Studie ab. Kane (45) hatte innerhalb von 11 Monaten unter der Behandlung mit Imipramin, Lithium oder Placebo 29 % Studienabbrecher.

Als Gründe für diese relativ hohen Abbruchquoten kommen mehrere Faktoren in Frage, welche bei Prien (66) in einer Arbeit über Langzeittherapie zusammengestellt sind :

- 1) Die Patienten sehen bei Fehlen von depressiver Symptomatik keinen Grund, weiterhin Medikamente zu nehmen. Dies könnte sich mit der von Mindham (53) im Rahmen der Rezidivprophylaxe beobachteten Tatsache decken, daß Patienten mit Restsymptomatik weniger Rezidive hatten als solche ohne.
- 2) Die Patienten verbinden mit der Notwendigkeit einer eventuell lebenslangen Medikation den Begriff einer unheilbaren Krankheit.
- 3) Die Patienten leiden im symptomfreien Intervall nicht mehr unter der depressiven Symptomatik, sondern statt dessen unter den Nebenwirkungen der Psychopharmaka.

4.1.2. Rezidivverhütung

Definiert man Rezidiv als das Wiederauftreten depressiver Symptome innerhalb eines halben Jahres nach einer depressiven Phase, so zeigt sich in unserer Untersuchung, daß hier nur 1 Patient der Amitriptylin-Gruppe betroffen ist.

Die Rezidivverhütende Wirkung der in dieser Studie angewandten Substanzen ist auch durch zahlreiche andere Arbeiten belegt:

Bereits zu Beginn der sechziger Jahre erschienen erste Arbeiten ohne Plasmaspiegelkontrolle.

Seager (69) fand eine Rückfallrate von 16 % bei Verwendung von Imipramin gegenüber 68 % unter Placebo. Mindham (53) berichtet von einer Rückfallrate von 22 % unter Amitriptylin beziehungsweise Imipramin gegenüber 50 % unter Placebo.

In einer weiteren Studie von Kay (45) wurde die rezidivverhütende Wirkung von Amitriptylin gegenüber Diazepam getestet, wobei Amitriptylin überlegen war.

4.1.3. Prophylaxe erneuter depressiver Phasen

In unserer Untersuchung wurde durch den Vergleich des Vorverlaufs mit dem unter der Prophylaxe abzuschätzen versucht, ob und wie sich der individuelle Krankheitsverlauf durch die Behandlung beeinflussen ließ.

Bei dieser Betrachtung ließ sich kein Einfluß auf die Phasenhäufigkeit nachweisen. Die Verringerung der Phasenhäufigkeit von 0,6 auf 0,4 Phasen / Jahr unter Amitriptylin und von 0,7 auf 0,3 Phasen / Jahr unter Imipramin war statistisch nicht signifikant. Eine Zunahme der Phasenhäufigkeit, wie sie Grof (35) in einer Untersuchung über den Spontanverlauf endogener Depressionen beschrieben hat, konnte in dieser Studie allerdings nicht gesehen werden.

Im Gegensatz zu unserer Arbeit wird in den bisher veröffentlichten Studien über die prophylaktische Wirksamkeit tricyclischer Antidepressiva der Anteil der Patienten mit erneuter depressiver Phase an der Gesamtzahl der Patienten als Maß für den Erfolg verwendet.

Prien (65) berichtet in einer vergleichenden, placebokontrollierten Studie über eine prophylaktische Wirksamkeit von Lithium und Imipramin in je 52 % der Fälle bei einer Rückfallquote unter Placebo von 92 % . Ähnliches zeigt Glen (30) in einer Studie über 3 Jahre. In seiner Gruppe I, welche aus Patienten mit insgesamt 3 oder mehr depressiven Phasen bestand und in welcher aus ethischen Gründen auf eine Placebogruppe verzichtet wurde, kam es unter Lithium in 64 %, unter Amitriptylin in 66 % zu einer erneuten Phase. In der zweiten Gruppe, welcher Patienten zugeordnet wurden, die erst zwei depressive Phasen

hinter sich hatten und die bedeutend kleiner war als die erste Gruppe (103 / 28 Patienten), kam es unter Lithium in 33 % zu einer erneuten depressiven Phase, unter Amitriptylin in 57 % und unter Placebo in 89 %. Diese Studie ging ebenso wie eine Arbeit von Hempel (40), welche allerdings lediglich eine methodisch nicht klar definierte Verlaufsbeobachtung darstellt, von einer prophylaktischen Wirksamkeit von Amitriptylin aus. Bialos (10) zeigte in einer Absetzstudie bei Patienten, die über mindestens 2 Jahre erfolgreich mit Amitriptylin behandelt worden waren, bei 8 von 10 Patienten das erneute Auftreten einer depressiven Phase innerhalb von 3 bis 15 Wochen. Aus der Kontrollgruppe, die weiterhin Amitriptylin erhielt, erkrankte von 7 Patienten innerhalb eines halben Jahres keiner erneut.

Zu einem gänzlich anderen Ergebnis bezüglich der prophylaktischen Wirksamkeit tricyclischer Antidepressiva kamen hingegen drei andere Studien. 1976 verglich Coppen (17) in einer Studie über 1 Jahr die Wirksamkeit von Maprotilin mit der von Lithium. Unter Maprotilin erlitten 75 % eine neue Phase, unter Lithium 25 %. Coppens (16) Vergleich von Mianserin mit Lithium ergab 54 % Rückfälle unter Mianserin bei 0 % unter Lithium. Kane (44) berichtet über 83 % Rückfälle unter Imipramin, 100 % unter Placebo, hingegen nur 29 % unter Lithium.

Wie aus den hier dargestellten Studien hervorgeht, ist der prophylaktische Effekt von Lithium relativ gut belegt. Zum gleichen Ergebnis wie die genannten Studien kamen auch die bisherigen placebokontrollierten Lithium-Studien von

Baastrop (8), Coppen (15), Fieve (26).
Bei Cundall (21), welcher insgesamt 8 Patienten
untersuchte, unterschieden sich Placebo- und
Lithium-Gruppe nicht signifikant.

Der prophylaktische Effekt tri- und tetracy-
clischer Antidepressiva ist hingegen umstritten,
wobei bisher erst bei 106 Patienten, nimmt man
alle Studien zusammen, die phasenverhütende Wir-
kung dieser Medikamente untersucht wurde.

Betrachtet man den Einfluß der Behandlung auf
die Phasendauer- das heißt auf den Zeitraum
vom anamnestisch eruierten ersten Auftreten der
Symptome bis zur vom Patienten angegebenen sub-
jektiven Beschwerdefreiheit- so zeigt sich bei
den Patienten, die erneut stationär aufgenommen
wurden, folgendes:

Die gesamte Phasendauer war unter der Prophylaxe
verkürzt. Diese Verkürzung kam durch ein kürzeres
Intervall vom Beginn der Symptome bis zur Klinik-
aufnahme zustande. Die Dauer des stationären Aufent-
halts war hingegen nicht verkürzt. Da die gleiche
Beobachtung bei den Patienten, die vorher in der
Lithium-Ambulanz des Hauses betreut worden waren,
auch gemacht wurde, ist es möglich, daß es sich
um einen unspezifischen, durch die intensivere
Betreuung der Patienten und damit die frühere
Erfassung depressiver Phasen bedingten Effekt
handelt. In der Literatur wurde der Zusammenhang
zwischen der Prophylaxe mit tricyclischen Anti-
depressiva und der Dauer unter der Behandlung
auftretender depressiver Phasen bisher nicht
untersucht.

Der Vergleich zwischen den beiden verwendeten tricyclischen Antidepressiva zeigt, daß die Patienten der Amitriptylin-Gruppe im Mittel kürzer an der Studie teilnahmen als die der Imipramin-Gruppe (17.7 gegenüber 22 Monate). Während in der Amitriptylin-Gruppe 9 von 11 Patienten vorzeitig die Studie abbrachen, schieden in der Imipramin-Gruppe nur 4 von 9 Patienten vor Beginn der Auswertung aus. Eine Zusatzmedikation war bei 8 Patienten mit Amitriptylin und lediglich bei 4 mit Imipramin notwendig.

Dies kann entweder darauf zurückzuführen sein, daß - obwohl die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen zufällig erfolgte - heterogene Gruppen vorlagen. Zumindestens bezüglich des Durchschnittsalters, der Dauer der Vorerkrankung sowie der Phasenhäufigkeit vor Beginn der Prophylaxe läßt sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen.

Oder aber die beiden verwendeten Substanzen unterscheiden sich durch ihre klinische Wirkung und ihre Verträglichkeit. Soweit die Verträglichkeit durch die von-Zerssen-Beschwerde-Liste (B-L^O) erfaßt wird, lassen sich keine Unterschiede zwischen Amitriptylin und Imipramin feststellen. Hingegen wurden Gewichtszunahmen eher unter Amitriptylin als unter Imipramin beobachtet.

Die klinische Wirkung schien, nimmt man die Hamilton-Scores und BfS-Werte als Maß, bei Imipramin günstiger als bei Amitriptylin zu sein. Beide Gruppen unterschieden sich sowohl in der Selbst- als auch in der Fremdbeurteilung signifikant.

Als Nebenbefund sei noch das unterschiedliche Ansprechen einiger Patienten auf wiederholte Akutbehandlungen mit dem gleichen tricyclischen Antidepressivum erwähnt. Dies steht im Widerspruch zu der von einigen Autoren geäußerten Vermutung, eine frühere erfolgreiche Behandlung könne als Predictor für eine erneute Behandlung verwendet werden (siehe als Übersicht Bielski, 11).

4.2. Methodische Probleme der Untersuchung der prophylaktischen Wirkung

Die Untersuchung des prophylaktischen Effekts wirft schwerwiegende methodische Probleme auf.

a) Will man trotz der aus organisatorischen Gründen begrenzten Untersuchungszeit (siehe Helmchen, 39) zu verlässlichen Ergebnissen kommen, können nur Patienten mit relativ virulentem Krankheitsverlauf, das heißt solche mit häufigen depressiven Phasen verwendet werden. Dies reduziert die Anzahl der in Frage kommenden Patienten und führt zu ethischen Problemen bezüglich der Schaffung von Placebogruppen.

b) Im Sinne der Vergleichbarkeit verschiedener Studien wäre es wünschenswert, wenn standardisierte Auswahlkriterien Verwendung fänden. Dies ist jedoch bisher nicht der Fall. Während Kane (44) lediglich 2 Phasen in den letzten sieben Jahren fordert, nahm Prien (65) nur Patienten mit mindestens einer Phase in den letzten beiden Jahren vor Versuchsbeginn oder 2 Phasen in den letzten 5 Jahren in seine Studie auf. Glen (30) hingegen fordert lediglich 2 depressive Phasen ohne zeitliche Begrenzung. Das in der hier vorgelegten Studie verwendete Kriterium, welches 2 von mindestens 3 Phasen innerhalb der letzten 4 Jahre oder insgesamt 2 Phasen in den letzten beiden Jahren fordert, führt demgegenüber zur Auswahl von Patienten mit höherer Phasenhäufigkeit, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer erneuten Phase innerhalb des Beobachtungszeitraums gegenüber den anderen Studien erhöht ist.

c) Es ist keine zeitlich exakte Definition der Begriffe " Rückfall " und " neue Phase " und damit verbunden der Begriffe " Erhaltungs " und " Langzeittherapie " möglich. Infolge der individuell unterschiedlichen Spontanverläufe depressiver Erkrankungen ist eine solche Abgrenzung nur empirisch festzulegen ohne den Gegebenheiten des Einzelfalls gerecht zu werden. Diese Unsicherheit spiegelt sich in unterschiedlichen Definitionen der genannten Begriffe durch verschiedene Autoren wieder:

Während Coppen (15) die Trennung nach 4 Monaten Symptommfreiheit annahm, forderte Blackwell (12) und Dorzab (23) ein freies Intervall von 6 bzw. 12 Monaten. Quitkin (67) schlägt eine willkürliche 6- Monats-Grenze vor und trennt in seiner Studie die Erhaltungstherapie dadurch von der prophylaktischen Therapie, daß er die Patienten erst nach mindestens 6 Monaten Symptommfreiheit in die Untersuchung aufnimmt.

In unserer Studie wurde kein solches freies Intervall eingehalten. Bei einer Patientin, welche nach 5 Monaten erneut aufgenommen werden mußte, stellt sich somit die Problematik, inwieweit es sich um ein Rezidiv oder eine erneute Phase handelt. Die übrigen Rückfälle ereigneten sich hingegen nach frühestens 11 Monaten und stellen damit erneute Phasen dar.

Aus den hier aufgeführten Schwierigkeiten ergibt sich unvermeidlich das Problem, daß keine Einheit über die zur Untersuchung der prophylaktischen Wirksamkeit von Antidepressiva notwendigen Untersuchungszeiträume besteht. Die Dauer der Studien zu diesem Thema schwankt zwischen 3- 26 Monaten (Loo , 52) bis zu 3 Jahren (Glen, 30).

Bei der Durchführung der hier vorgelegten Studie traten insbesondere folgende methodischen Probleme auf:

- a) Die angewandten Auswahlkriterien forderten eine Phasenhäufigkeit, die die Schaffung einer Placebogruppe aus ethischen Gründen nicht zuließ.
- b) Die Verweildauer der Patienten in der Studie differierte relativ stark (4 - 42 Monate)
- 3) Die kleinen Fallzahlen von 11 Patienten in der Amitriptylin-Gruppe und 9 Patienten in der Imipramin-Gruppe lassen eine statistische Auswertung nicht zu.

Aus diesen Gründen kann der Anteil der Patienten mit erneuter Phase an der Gesamtzahl der Patienten nicht als geeignet Maß für die prophylaktische Wirksamkeit angesehen werden. Das Mißverhältnis zwischen den bei einigen Patienten relativ kurzen Untersuchungszeiträumen und der langen Dauer der Vorerkrankung läßt zudem eine solche Betrachtung nicht zu. Es wurde deshalb ein Verfahren gewählt, welches ausgehend von einer kasuistischen Betrachtungsweise den prophylaktischen Wert der Behandlung abzuschätzen versucht. Auch dieses Verfahren ist nur mit Einschränkungen verwertbar:

- a) Die Befunde der Vorgeschichte wurden von anderen Ärzten erhoben als während der Betreuung durch die Antidepressivaambulanz. Gerade die Beurteilung der nicht-stationären Phasen wird dadurch erschwert.
- b) Die Dokumentation der Vorbefunde, welche sich bei den meisten Patienten nur auf anamnestische Angaben in den Krankengeschichten gründet, ist erheblich ungenauer als die der Befunde während der prophylaktischen Therapie. Während dies kaum Auswirkungen auf die Beurteilung der stationären Phasen, welche in der Regel gut dokumentiert sind, hat, erschwert es die Abschätzung von Häufigkeit und Dauer ambulant behandelter depressiver Zustände erheblich.

4.3. Pharmakokinetische Größen (Plasmaspiegel) und Behandlungserfolg

4.3.1. Interindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel

In unserer Untersuchung schwankten die Extremwerte bei gleicher Dosierung in der Amitriptylin-Gruppe um das 3 bis 20-fache, die Extremwerte in der Imipramin-Gruppe unterschieden sich um den Faktor 3 bis 108. Bereits die ersten Plasmaspiegeluntersuchungen in der Literatur im Rahmen akuter Behandlungen zeigten ähnliche Ergebnisse:

Montgomery (55) berichtete von neunfachen Schwankungen der Amitriptylin- beziehungsweise der Nortriptylin-Spiegel im steady-state, Perel (63) von bis zu 14-fachen Schwankungen der Imipramin-Konzentrationen, Braithwaite (13) von 12-fachen interindividuellen Unterschieden der Amitriptylin-Konzentrationen und Gram (32) sogar von 60-fachen Schwankungen der Imipramin- und 27-fachen der Desipramin-Spiegel. Andere Autoren gelangten zu ähnlichen Ergebnissen (14 28 , 75).

Als Erklärung für diese interindividuellen Unterschiede kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht:

- a) Bei einer Untersuchung mit nicht-hospitalisierten Patienten sind Compliance-Probleme bei einzelnen Patienten, welche zu Unterschieden in den Plasmaspiegeln bei gleicher verordneter Dosierung führen, wahrscheinlich
- b) Die Dosierung erfolgte ohne Berücksichtigung des Körpergewichts, damit stellen die von Kupfer (48) beschriebenen Unterschiede des Verteilungsraums eine weitere Teilursache dar
- c) Nach Ziegler (75) werden ungefähr 60 % des im Darm resorbierten Amitriptylins beim ersten Durchgang durch die Leber metabolisiert ("first pass effect "). Unterschiede dieser "first pass"-Metabolisierung können damit zu Unterschieden

in den Plasmaspiegeln führen. Wie aus Arbeiten zum Beispiel von Perel (63), Gram (33) und Alexanderson (2) hervorgeht, spielen hierbei sowohl endogene als auch exogene Faktoren eine Rolle.

So dürfte neben genetischen Faktoren (siehe Alexanderson, 2 , Perel, 63), wie Nies (60) und Applebaum (3) zeigten, auch das Lebensalter einen Einfluß auf die Höhe der Plasmaspiegel haben. Eine derartige Altersabhängigkeit konnte in unserer Untersuchung nicht gesehen werden. Dies gilt sowohl für die Plasmaspiegel selbst als auch für die Demethylierungsraten. Infolge der großen intraindividuellen Schwankungen und dem Ausschluß von Patienten, welche älter als 67 Jahre waren, kann dies jedoch nicht als Beweis gegen Veränderungen der Metabolisierung im hohen Lebensalter verwendet werden.

Aus der Gruppe der exogenen Faktoren kamen einige auch bei Patienten dieser Untersuchung zum Tragen. So führt nach Perel (63) und Ziegler (76) Zigarettenrauchen über eine Enzyminduktion der microsomalen Leberenzyme zu erniedrigten Plasmaspiegeln. Auf dem gleichen Wege führen Barbiturate und Chloralhydrat zu erniedrigten Plasmaspiegeln (Alexanderson , 2).

Umgekehrt können Neuroleptika über eine Enzym-inhibition zu erhöhten Plasmaspiegeln führen (Gram, 31). Bei den Patienten unserer Untersuchung, die solche Medikamente als Begleitmedikation erhielten, konnten solche Effekte allerdings nicht nachgewiesen werden. Hierbei gilt jedoch das bei der Diskussion der Altersabhängigkeit Gesagte. Außerdem wurde lediglich bei 3 Patienten ein Neuroleptikum verordnet, wodurch eine Aussage über den Einfluß dieser Substanzen auf die Plasmaspiegel nicht möglich ist. Die hingegen in dieser

Studie vor allem als Begleitmedikation verordneten Benzodiazepam-Derivate führen nach einer Arbeit von Silverman (70) zu keinen Veränderungen der Plasmaspiegel tricyclischer Antidepressiva.

4.3.2. Intraindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel

Die intraindividuellen Schwankungen der Plasmaspiegel in unserer Untersuchung, in welcher einzelne Patienten über mehr als 3 Jahre kontrolliert wurden, waren nur 29 % geringer als die interindividuellen. Die Demethylierungsquotienten erwiesen sich nicht als stabiler als die Plasmakonzentrationen selbst. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer Langzeitstudie von Loo (52), in welcher allerdings nur von 2 Patienten unter Amitriptylin und 5 Patienten unter Imipramin berichtet wurde. Loo gibt intraindividuelle Schwankungen von bis zum zehnfachen sowohl der einzelnen Konzentrationen als auch des Demethylierungsquotienten unabhängig von der verabreichten Dosis an. Coppen (16) erwähnt in seiner Studie über 1 Jahr hingegen keine solchen Schwankungen. Dies hat wahrscheinlich mit einem Grund darin, daß Werte von 3 Therapieversagern, die die Medikamente nicht regelmäßig einnahmen, nicht berücksichtigt wurden, was auf Compliance-Probleme hinweist.

Will man die großen intraindividuellen Schwankungen in unserer Untersuchung erklären, so können diese ebenfalls nur schlecht mit endogenen genetisch determinierten Prozessen erklärt werden. Die in Perels (63) Übersichtsarbeit erwähnten exogenen Faktoren könnten insoweit eine Rolle spielen, als mit Einflüssen durch Selbstmedikation durch die Patienten, zum Beispiel durch die Verwendung von

Barbituraten, aber auch durch Medikation aus anderen Fachgebieten gerechnet werden könnte. Alter und Rauchgewohnheiten müßten hingegen eher zu inter- als zu intraindividuellen Unterschieden führen. Die genannten Faktoren reichen jedoch allein nicht zur Erklärung der Schwankungen aus.

Unter der Voraussetzung, daß die Resorption der verwendeten Substanzen vollständig ist, wie Arbeitsgruppen festgestellt haben (20, 25) und daß die bisherigen pharmakokinetischen Vorstellungen zutreffen, stellt sich die Frage, ob nicht Compliance-Probleme die Hauptursache der intraindividuellen Schwankungen sind.

Willcox (71) gibt in einer 1965 erschienenen Studie über die Compliance psychiatrischer Patienten an, daß ungefähr 45 % seiner mit Imipramin über einen längeren Zeitraum behandelten, nicht hospitalisierten Patienten ihr Medikament nur unregelmäßig oder gar nicht einnahmen. Loo (52) geht in seiner Studie von einem Non-Complier-Anteil von 50 % aus.

In der vorliegenden Untersuchung stehen drei Möglichkeiten zur Erklärung der Plasmaspiegelschwankungen mit Compliance-Problemen zur Verfügung:

- a) In vier Fällen gaben Patienten auf Befragen an, die Dosis selbst nach eigenen Kriterien verändert zu haben. Da die Patienten nicht regelmäßig danach gefragt wurden, ob sie die Tabletten in der verordneten Dosierung eingenommen hatten, dürfte die wirkliche Anzahl von selbständigen Dosisänderungen beträchtlich höher liegen.
- b) Geht man davon aus, daß die Patienten tatsächlich die vorgeschriebene Dosierung einhielten und sich im steady-state befanden, können Unregelmäßigkeiten im Intervall zwischen letzter Tabletten-einnahme und Blutentnahme zu dem von Perel (63) beschriebenen Boluseffekt führen: die orale Aufnahme einer bestimmten Dosis führt dann, bei stärkerer Verkürzung des Intervalls,

zu einem Peak zum Zeitpunkt der Blutentnahme und damit zu falsch überhöhten Werten.

- c) Unter der Voraussetzung, daß die Patienten die Medikamente so unregelmäßig einnahmen, daß keine steady-state-Verhältnisse entstehen konnten, müßten die Werte des Pharmakons mit kürzerer Halbwertszeit auf Grund pharmakokinetischer Überlegungen stärker schwanken als die des Medikaments mit längerer Halbwertszeit. Dies ist bei der Imipramin-Gruppe (Halbwertszeit 9 - 15 Stunden, nach Perel, 63) gegenüber der Amitriptylin-Gruppe (HWZ 20 - 30 Stunden) der Fall.

4.3.3. Plasmaspiegel und prophylaktischer Erfolg

In der hier vorgelegten Studie ließen weder die Mittelwerte der Serumkonzentrationen oder der Demethylierungsquotienten noch die relativen Standardabweichungen dieser Werte einen Zusammenhang mit der Verhinderung des Auftretens neuer depressiver Phasen erkennen. Die Patienten mit erneuter stationärer Aufnahme unterschieden sich nicht signifikant von denen mit erfolgreicher Prophylaxe.

Geht man, wie Prien (65) zeigte, davon aus, daß ein Teil der Patienten im phasenfreien Intervall trotz antidepressiver Medikation eine Restsymptomatik aufweist, ist es sinnvoll zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den meßpsychologischen Parametern und den jeweils gemessenen Plasmaspiegeln besteht. Ein solcher konnte bei den Patienten dieser Studie zwischen den Hamilton-Scores beziehungsweise den Werten der von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala und den Plasmakonzentrationen nicht gesehen werden.

Allerdings bestand bei drei Patienten eine hohe positive Korrelation zwischen dem Punktwert der von-Zerssen-Befindlichkeits-Skala und den Plasmaspiegeln ($r = 0,59 - 0,94$, $p < 0,05$ bis $p < 0,001$) und bei zwei Patienten zwischen den Hamilton-Scores und den Plasmaspiegeln ($r = 0,57 - 0,98$, $p < 0,05$ bis $p < 0,001$). Dies kann entweder dahingehend interpretiert werden, daß höhere Plasmaspiegel auf pharmakologischem Weg zu einer schlechteren klinischen Wirkung führen, was in Analogie zu den Untersuchungen von Asberg (4) und Kragh-Sörensen (47) mit Nortriptylin denkbar ist. Bei den in unserer Untersuchung gemessenen Plasmakonzentrationen von Amitriptylin und Imipramin dürfte dies, falls es Analogien zum Nortriptylin geben sollte, noch nicht der Fall sein.

Eher deutet diese Korrelation darauf hin, daß einige Patienten entweder nur zu Zeiten schlechterer psychischer Befindlichkeit die Medikamente regelmäßig einnahmen oder daß sie die Dosis dann selbständig erhöhten. Dies würde dann darauf hindeuten, daß der prophylaktische Charakter der Medikamenteneinnahme nicht richtig verstanden wurde.

Nimmt man, was nach den im letzten Kapitel genannten und diskutierten Befunden wahrscheinlich ist, Compliance-Probleme an, so muß daraus gefolgert werden, daß die ermittelten Plasmakonzentrationen nur zu einem gewissen Teil steady-state-Verhältnisse wiedergeben. Steady-state-Verhältnisse sind jedoch, wie Glassmann (29) in einer Arbeit festgestellt hat, die notwendige Voraussetzung, um eine Aussage über Plasmaspiegel/Wirkungsbeziehungen zu ermöglichen.

Dies kann eine Teilursache der unterschiedlichen

Beurteilung der Plasmaspiegel-Effekt-Beziehung zwischen Kurzzeitstudien und Langzeitergebnissen sein. Während fast alle Kurzzeituntersuchungen, also Arbeiten, die sich mit der Rezidivverhütung beschäftigen, mit Ausnahme der von Coppen, Montgomery (55) von einer wie auch immer gearteten Abhängigkeit des klinischen Erfolgs von den Plasmakonzentrationen ausgehen, gelangen die bisher veröffentlichten Langzeitstudien mit Plasmaspiegelkontrollen zum gegenteiligen Ergebnis. Loo (52) verneint in einer Studie über 7 bis 21 Monate ebenso wie Coppen (16) in einer Arbeit über 1 Jahr eine Beziehung zwischen den mittleren Plasmaspiegeln und der Phasenhäufigkeit oder eine Korrelation zwischen Plasmaspiegelwerten und meßpsychologischen Ratingscores. Allerdings weist Loo (52) auf den schlechteren klinischen Erfolg bei stärkeren Plasmaspiegelschwankungen hin.

4.4. Diskussion der Nebenwirkungen

4.4.1. subjektive Beschwerden

Die subjektiven Beschwerden, die die Patienten angaben, bestanden ausschließlich aus den bereits bekannten anticholinergen und katecholaminergen Begleiteffekten. Lediglich in 16 (Amitriptylin) beziehungsweise 24 % (Imipramin) der Fälle wurden einzelne Nebenwirkungen von den Patienten in der von-Zerssen-Beschwerde-Liste als " stark " klassifiziert, während sie sonst als " mäßig " eingestuft wurden. Dies steht etwas im Widerspruch zu der Tatsache, daß 13 von 20 Patienten vorzeitig aus der Studie ausschieden. Allerdings gab nur eine Patientin das Mißverhältnis zwischen Nebenwirkungen (Obstipation) und dem trotz Medikamenteneinnahme nicht zufriedenstellenden subjektiven Befinden als Grund an.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen nahmen im Verlauf der Prophylaxe nicht ab. Dies deckt sich mit den Befunden von Coppen (16), welcher bei Beobachtung über 1 Jahr lediglich unter Placebo, nicht jedoch unter Amitriptylin eine Abnahme der Begleiteffekte feststellte. Mindham (53) hingegen konnte - in einer Studie von kürzerer Dauer - weder eine Abnahme der Nebenwirkungen unter Placebo noch unter Amitriptylin und Imipramin aufzeigen.

Ein Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und den von den Patienten geklagten Nebenwirkungen konnte in unserer Untersuchung nicht gesehen werden.

Loo (52) dagegen zeigte einen solchen bei den Patienten, die Amitriptylin erhielten, nicht jedoch in der Imipramin-Gruppe. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß Loo's Aussage wegen der sehr kleinen Fallzahl (Amitriptylin: 2 Patienten, Imipramin : 5 Patienten) nur bedingt gültig ist.

4.4.2. Objektivierbare Veränderungen

Objektivierbare Nebenwirkungen führten nur in einem Fall mit Prostatahyperplasie zum Studienabbruch wegen Harnverhaltens, welches nach Absetzen der Medikamente voll reversibel war. Ansonsten wurden in unserer Studie außer einer Gewichtszunahme in 45 % der Amitriptylin-Patienten und in 55 % der Patienten der Imipramin-Gruppe keine weiteren objektivierbaren Veränderungen festgestellt.

Es zeigten sich keine Blutbildveränderungen im Sinne der von Albertini (1) beschriebenen Agranulocytose. Ferner traten keine Transaminasenanstiege oder pathologische Veränderungen der Glucosetoleranz auf.

Die Schilddrüsendiagnostik mittels Bestimmung von T_3 , T_4 , TRH-Test und Schilddrüsenantikörpern ergab keine pathologischen Veränderungen. Ebenso konnte nicht wie bei Kierkegard (46) und Langer (50 , 51) ein Zusammenhang zwischen dem psychopathologischen Befund und der TSH-Antwort im TRH-Test beobachtet werden.

Die EKG-Kontrollen, welche wegen der von Burrows (14) beschriebenen Kardiotoxizität durchgeführt wurden, zeigten keine unter der Medikation neu auftretenden Veränderungen. Dies mag seinen Grund in der Tatsache haben, daß die Plasmakonzentrationen unterhalb toxischer Grenzen blieben. Wie im übrigen Eckmann (24) in einer Studie an über tausend Patienten zeigt, ist es überhaupt fraglich, ob es einen definierten Zusammenhang zwischen der Applikation tricyclischer Antidepressiva und EKG-Veränderungen gibt. Jedoch auch wenn, wie Burrows (14) feststellt, das Risiko kardialer Zwischenfälle gering ist, erscheint angesichts der Arbeiten von Moir (54), Coull (19) und anderer, welche über tödliche kardiale Zwischenfälle unter der Behandlung mit tricyclischen Antidepressiva berichten, eine regelmäßige EKG-Kontrolle unerlässlich.

5. Zusammenfassung und Schluß

Die hier vorgelegte Arbeit berichtet über das Zwischenergebnis einer von Januar 78 bis Mai 81 an der Nervenklinik der Universität München durchgeführten offenen Anti-Depressiva-Langzeitstudie, welche prospektiv die prophylaktische Gabe von Amitriptylin und Imipramin zur Verhinderung erneuter depressiver Phasen bei Patienten mit unipolarer endogener Depression untersuchte. Von 20 ausgewerteten Patienten erhielten 11 Amitriptylin in einer Dosierung zwischen 75 und 150 mg / die und 9 Imipramin in einer Dosierung zwischen 75 und 250 mg / die. Die Teilnahmedauer der einzelnen Patienten lag zwischen 4 und 38 Monaten. Im Rahmen der Untersuchung wurden die Patienten regelmäßig somatisch (Routinelabor, TRH-Test, Glucosetoleranztest, EKG, EEG) und psychopathologisch (Beurteilung durch den behandelnden Arzt, HAMD, Bf-S) kontrolliert. Zugleich wurden die Plasmaspiegel der verabreichten Antidepressiva und ihrer aktiven N-Desmethyl-metaboliten bestimmt.

Die Studie sollte vor allem zur Klärung von drei Fragen beitragen:

- 1) Welchen prophylaktischen Nutzen hat die Verabreichung von Amitriptylin beziehungsweise Imipramin im phasenfreien Intervall bei endogener Depression ?
- 2) Inwieweit stellt die regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle eine Möglichkeit dar, die Therapie zu optimieren ?
- 3) Welche Nebenwirkungen traten im Verlauf der Studie auf und wie stark beeinträchtigten sie den Patienten ?

Ad 1) Von den 20 Patienten, die an der Studie teilnahmen schieden 13 zwischen 4 und 25 Monaten nach Beginn der Prophylaxe aus. 2 Patienten gaben hierfür eine fehlende subjektive Besserung als Grund an, 1 Patient sah wegen seines guten Befindens keinen weiteren Grund zur Medikamenten-

einnahme mehr, 1 Patient schied wegen akuten Harnverhaltens und 1 Patient nach einer erneuten stationären Wiederaufnahme aus. Bei den übrigen fanden sich keine Angaben über Gründe.

Bei 7 Patienten kam es unter der Prophylaxe zu einer stationäre Wiederaufnahme (4 Amitriptylin nach 5, 10, 16 und 21 Monaten und 3 Imipramin nach 11, 14 und 24 Monaten).

Eine deutliche Abnahme der Phasenfrequenz ließ sich nur bei 2 Patienten der Amitriptylin und bei einem Patienten der Imipramin-Gruppe nachweisen. Der Rückgang der mittleren Phasenhäufigkeit von 0,6 auf 0,4 Phasen / Jahr (Amitriptylin) beziehungsweise von 0,7 auf 0,3 Phasen / Jahr (Imipramin) war statistisch nicht signifikant. Kam es unter der Prophylaxe zu einer stationären Wiederaufnahme, so lag die Dauer der gesamten Phase unter den aus der Krankengeschichte ermittelten Werten vor Beginn der Prophylaxe ($p < 0,05$), wobei dies vor allem auf eine Verkürzung der Zeit bis zur Klinikaufnahme bei unveränderter Dauer des stationären Aufenthalts zurückzuführen war. Die Rückfallquote lag über den in der Literatur für die Lithiumprophylaxe angegebenen Werten.

Ad 2) Die Plasmaspiegel der verabreichten Substanzen und ihrer Metaboliten sowie die Demethylierungsquotienten zeigten sehr große inter- und intraindividuelle Schwankungen. Es bestand kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Plasmakonzentrationen und klinischem Erfolg beziehungsweise den meßpsychologischen Rating-Scores (HAMD und Bf-S). Bei 4 Patienten konnte eine positive Korrelation zwischen Bf-S-Wert, HAMD-Wert und Plasmakonzentrationen gefunden werden in dem Sinne, daß zu Zeiten schlechter psychischer Befindlichkeit hohe Plasmaspiegel gemessen wurden. Am ehesten dürften hierfür Unregelmäßigkeiten in der prophylaktischen Medikamenteneinnahme oder selbständig vorgenommene Dosisänderungen verantwortlich

sein.

Die Frage, inwieweit Compliance-Probleme für die großen intraindividuellen Plasmaspiegelschwankungen, den geringen prophylaktischen Erfolg und die fehlende Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und klinischem Erfolg verantwortlich sind, wofür einige Gründe sprechen, bleibt in weiteren Untersuchungen zu klären. Sollte sich dies bewahrheiten, so wäre mit der routinemäßigen Anwendung der Plasmaspiegelbestimmung eine gute Möglichkeit für den behandelnden Psychiater gegeben, die Mitarbeit des Patienten zu überwachen und den Patienten bei auftretenden Compliance-Problemen rechtzeitig für die prophylaktische Therapie zu motivieren.

Ad 3) Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren in 10 bis 40 % der Fragebögen anticholingerge und katecholaminerge Begleiterscheinungen tricyclischer Antidepressiva wie Durst, Schwitzen, Obstipation, Sehstörungen und Tremor. Kardiale Komplikationen stellten sich weder klinisch manifest ein, noch zeigten sich bei den EKG- und Belastungs-EKG-Kontrollen medikamenteninduzierte Veränderungen. Unter dem Einfluß der Medikation kam es zu keinen Veränderungen des Blutbilds sowie der übrigen Routinelaborparameter. Pathologische Veränderungen im Glucosetoleranztest traten nicht auf. Ein Einfluß der Prophylaxe auf die Funktion der Schilddrüse ließ sich nicht nachweisen.

Bei 5 von 11 Patienten der Amitriptylin-Gruppe kam es zu einer Gewichtszunahme (zwischen 1,4 und 9,1 % des Ausgangsgewichts), in 5 Fällen blieb das Gewicht gleich und bei einem Patienten kam es zur Gewichtsabnahme.

In der Imipramin-Gruppe kam es bei 5 Patienten zu Gewichtszunahme (zwischen 1,4 und 8,3 % des Ausgangsgewichts), bei 1 Patienten blieb das Gewicht unverändert und bei 3 Patienten kam es zu einer Gewichtsabnahme (zwischen 4,4 und 15 % des Ausgangsgewichts).

Die Blutdruckwerte blieben bei allen Patienten

konstant, die Pulswerte lagen im oberen Normbereich (80 - 100 / min).

Das Ausmaß der Nebenwirkungen wurde von den Patienten der Amitriptylin-Gruppe in 76 %, von denen der Imipramin-Gruppe in 84 % als " mäßig ", in 24 beziehungsweise 16 % als "stark " angegeben. Lediglich in einem Fall mit vorbestehender Prostatahypertrophie mußte die Prophylaxe mit Amitriptylin wegen akuten Harnverhaltens abgebrochen werden. In einem weiteren Fall nannte eine Patientin das Mißverhältnis zwischen Nebenwirkungen und therapeutischem Effekt als Grund für den Studienabbruch.

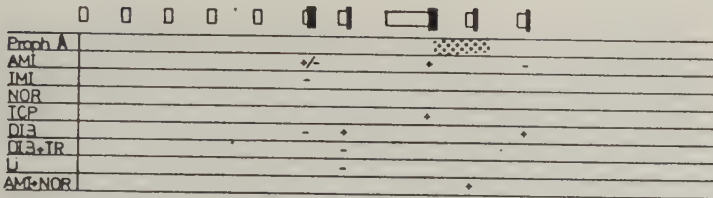
Eine Korrelation zwischen der Stärke der Nebenwirkungen und der Höhe der Plasmaspiegel der verabreichten Pharmaka ließ sich nicht nachweisen, es zeigte sich auch kein Zusammenhang zwischen Depressivität und Nebenwirkungen.

Anhang I

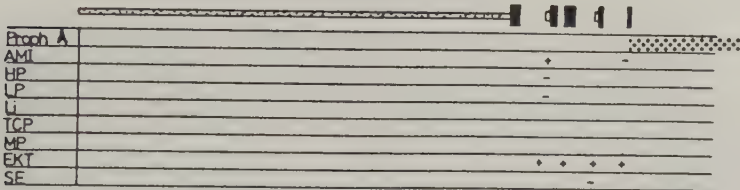
Individuelle Krankheitsverläufe und Behandlung
vor und während der Teilnahme an der Studie

Abb. Anh. Individuelle Krankheitsverläufe und
Behandlung vor und während der Teilnahme an der
Studie

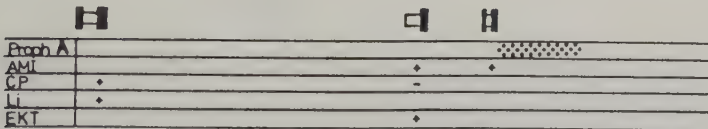
PAT 1



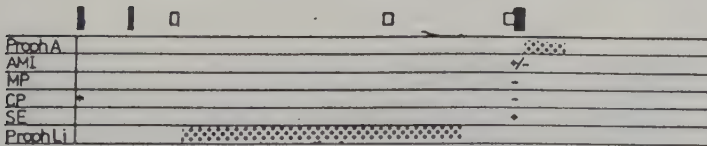
PAT 2



PAT 3



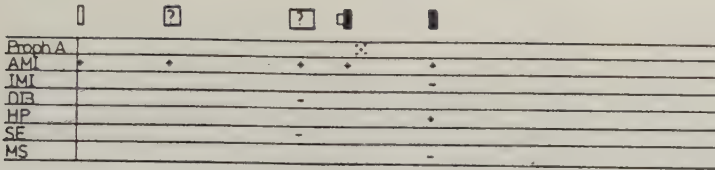
PAT 4



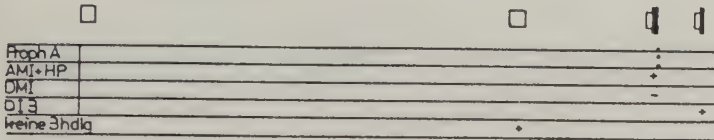
1 5 10 15

JAHRE SEIT BEGINN DER ERKRANKUNG

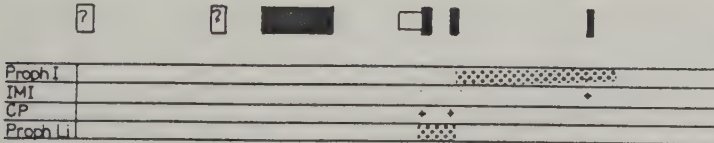
PAT 10



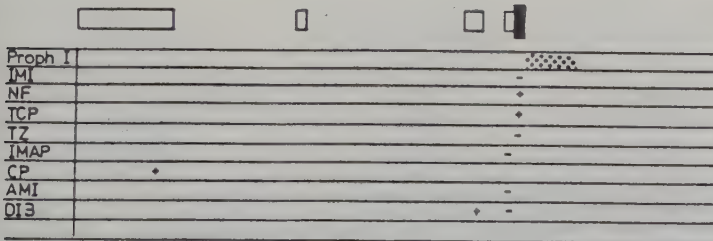
PAT 11



PAT 12



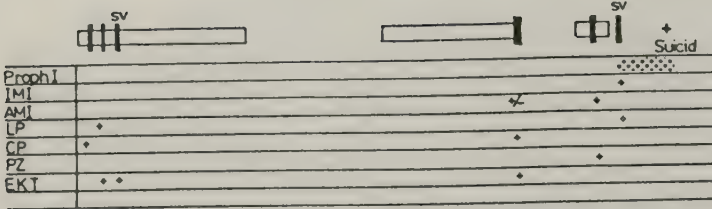
PAT 13



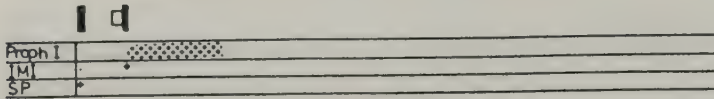
1 5 10 15

JAHRE SEIT BEGINN DER ERKRANKUNG

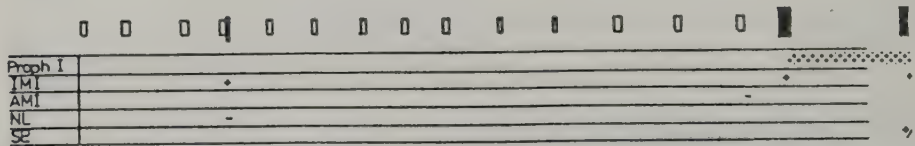
PAT 14



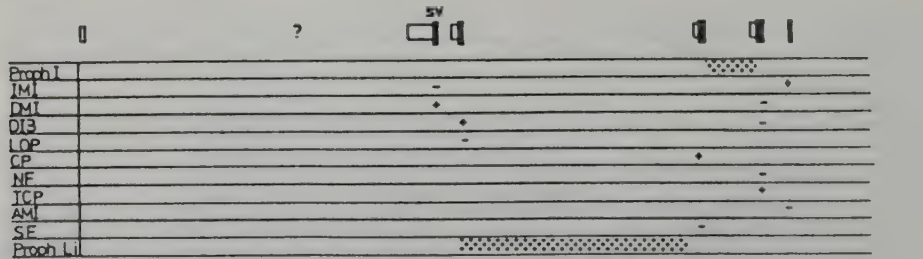
PAT 15



PAT 16



PAT 17



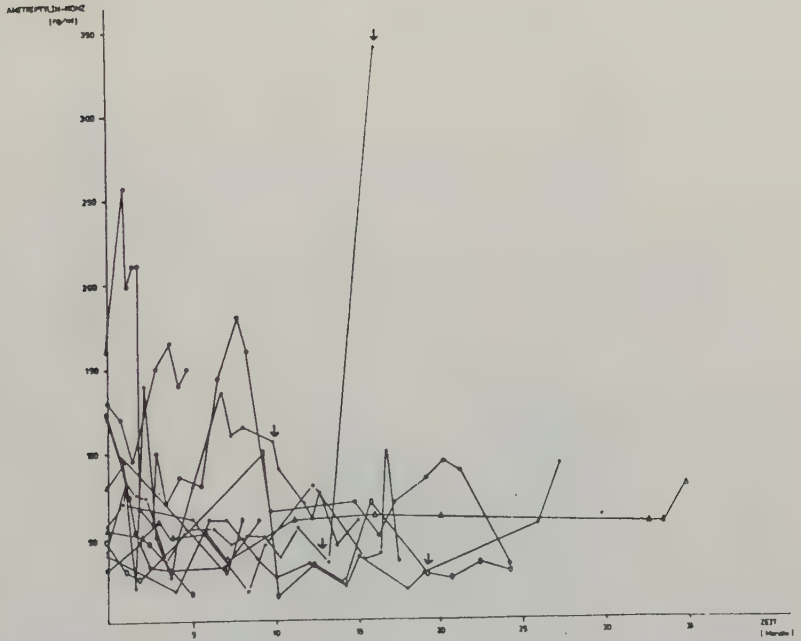
1 5 10 15 20
JAHRE SEIT BEGINN DER ERKRANKUNG

Abbildung Anhang II / 1 - 6

Serumkonzentrationen und Demethylierungsquotienten
der Patienten im Verlauf der Therapie

Abb. 1

Amitriptylin- Serumkonzentrationen aller Patienten
im Verlauf der prophylaktischen Therapie



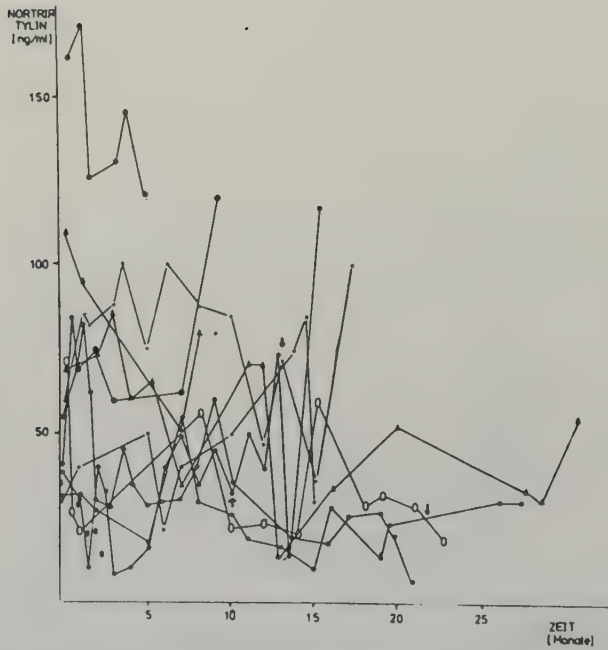
Pat. 1 ●
2 ▲
3 ○
4 ○
5 +
6 ▲

Pat. 7 ⊙
8 ○
9 x
10 ●
11 ⊙

↑ = stationäre Wiederaufnahme

Abb. 2

Nortriptylin- Konzentrationen aller Patienten
im Verlauf der prophylaktischen Therapie



Pat. 1 ●

2 Δ

3 ○

4 ⊙

5 +

6 ▲

Pat. 7 ⊙

8 ○

9 x

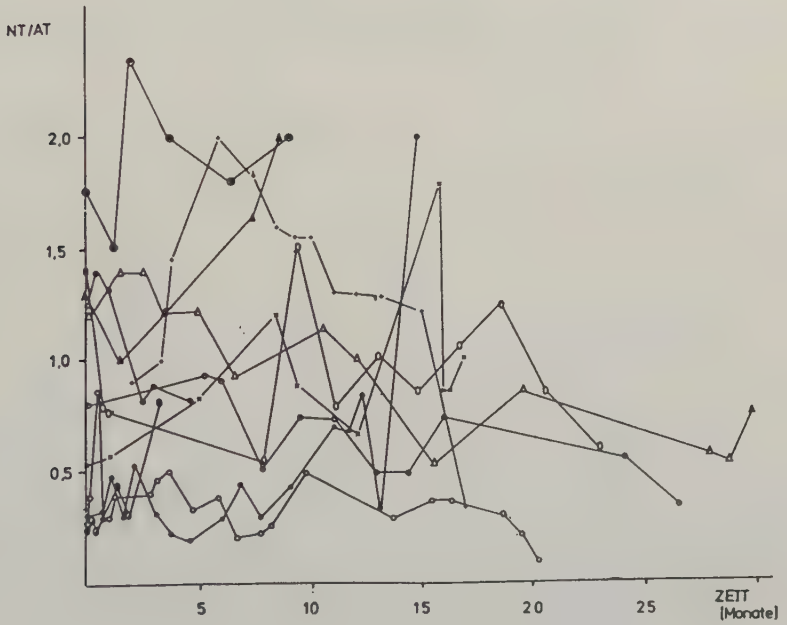
10 ●

11 ⊙

↑ = stationäre Wiederaufnahme

Abb. 3

Demethylierungsquotienten aller Patienten der
Amitriptylin-Gruppe im Verlauf der Studie



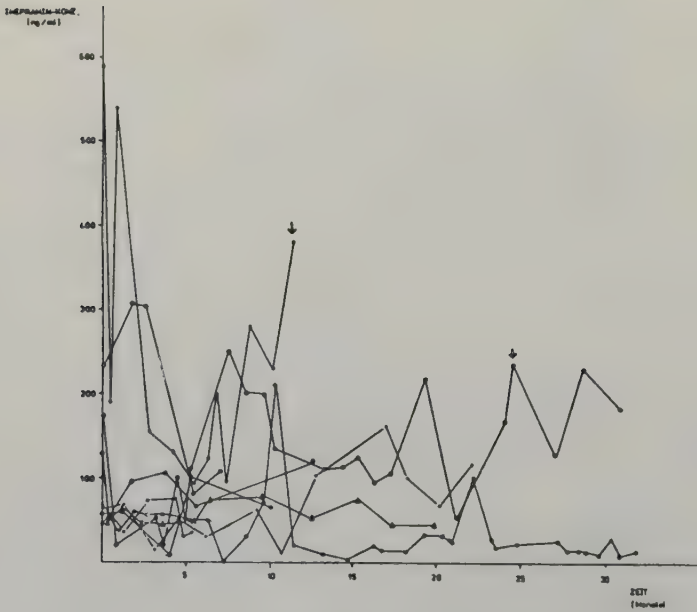
Pat. 1 ●
2 ▲
3 ○
4 ○
5 +
6 ▲

Pat. 7 ○
8 ○
9 x
10 ●
11 ●

NT / AT = Demethylierungsquotient

Abb. 4

Imipramin- Serumkonzentrationen aller Patienten
im Verlauf der Prophylaxe



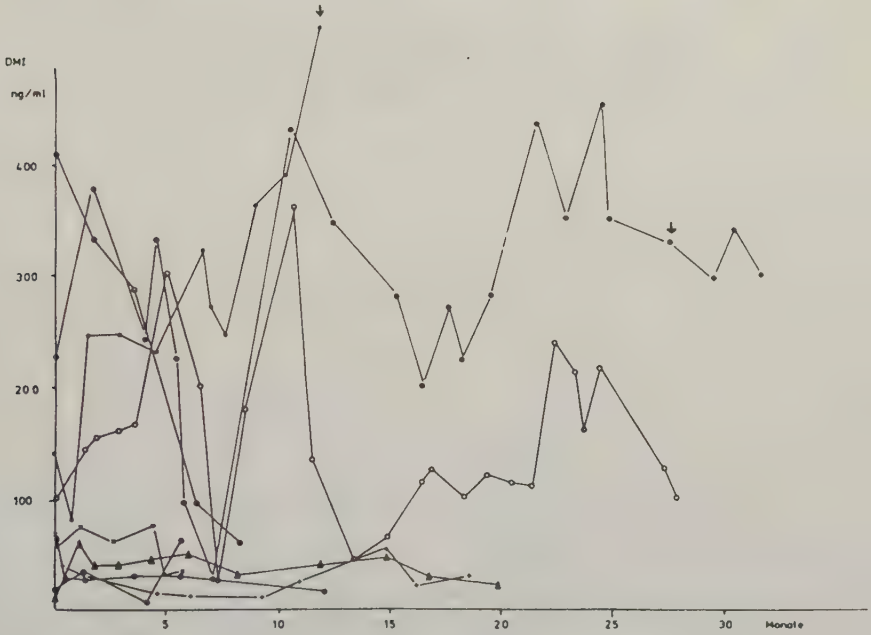
Pat. 12	○	Pat. 15	+	Pat. 18	△
13	●	16	●	19	●
14	●	17	●	20	x

IMI = Imipramin

↑ = stationäre Wiederaufnahme

Abb. 5

Desipramin- Serumkonzentrationen aller Patienten
im Verlauf der Studie



Pat. 12 o
13 ●
14 ●
15 +
16 ●

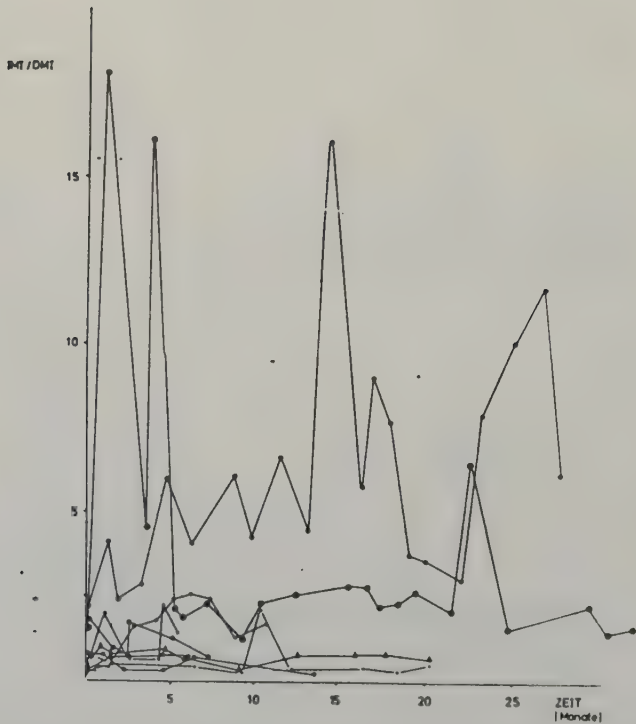
Pat. 17 ●
18 Δ
19 e
20 x

↑ = stationäre Wiederaufnahme

DMI = Desipramin

Abb. 6

Demethylierungsquotienten aller Patienten der
Imipramin-Gruppe im Verlauf der Studie



Pat. 12	○	Pat. 15	+	Pat. 18	△
13	●	16	●	19	●
14	⊙	17	●	20	x

DMI / IMI = Demethylierungsquotient

Abb. Anhang III

Plasmaspiegel und Dosis sowie Hamiltonwerte und
gegebenenfalls TSH- Werte der Patienten 1-20
während des Untersuchungszeitraums

Legende zu den Abbildung Anh. III / 1 - 11

o = Amitriptylin-Spiegel (ng/ml)

+ = Nortriptylin-Spiegel (ng/ml)

HAMD = Hamilton-Depressions-Skala

Zeitangabe in Monaten seit Prophylaxebeginn

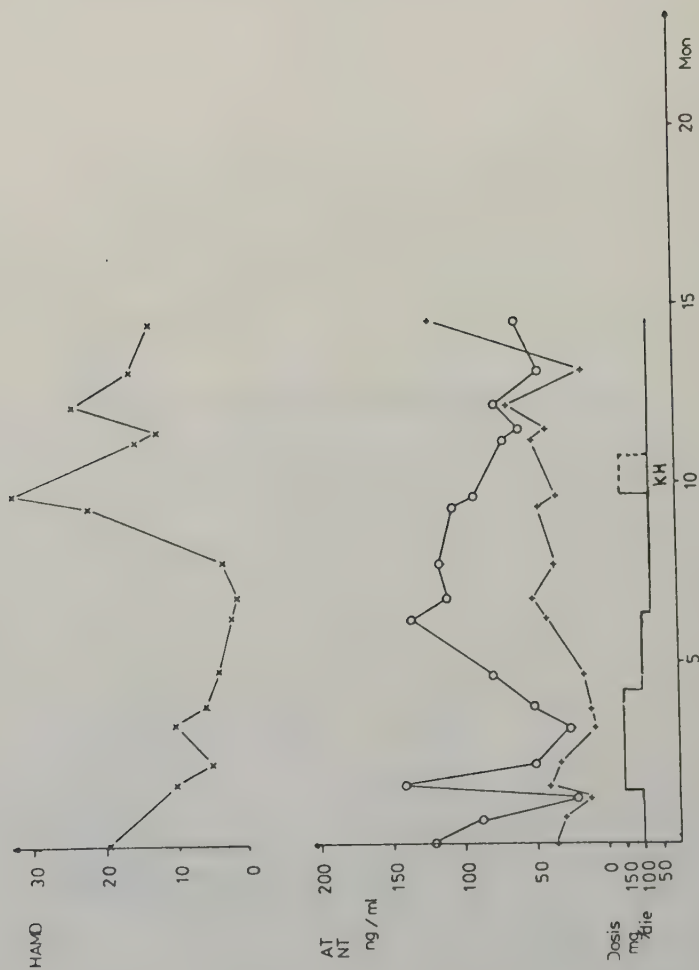
Legende zu den Abbildungen Anh. III / 12 - 20

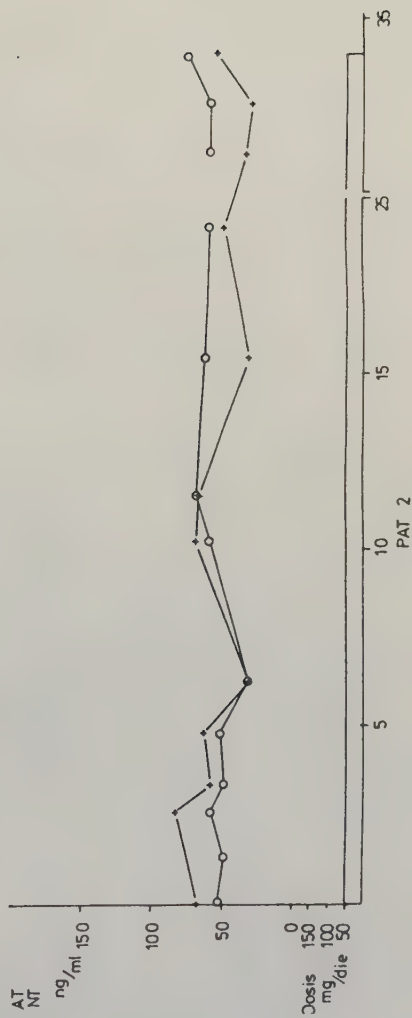
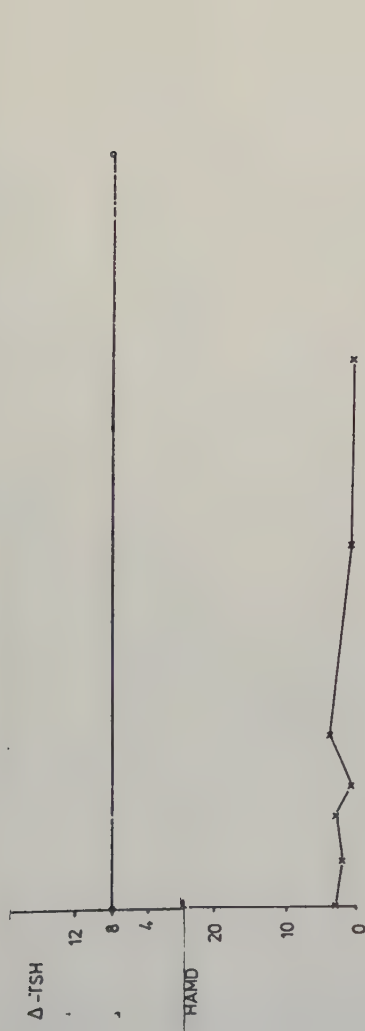
o = Imipramin-Spiegel (ng/ml)

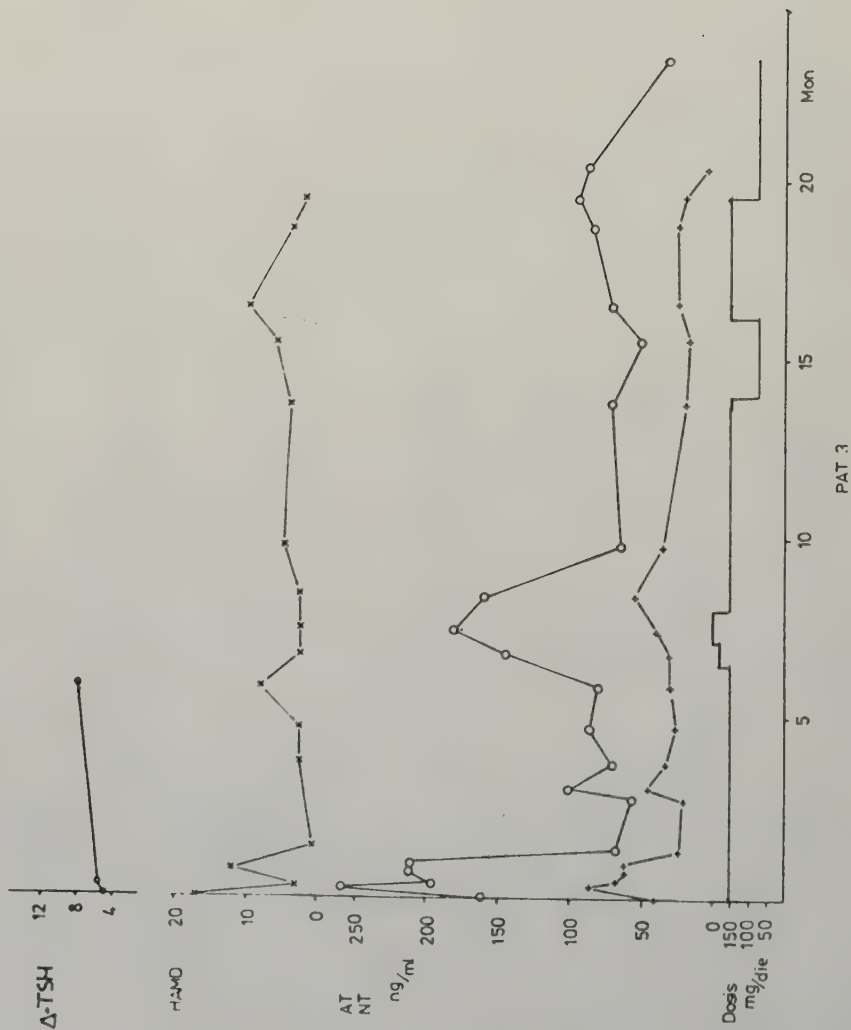
+ = Desipramin-Spiegel (ng/ml)

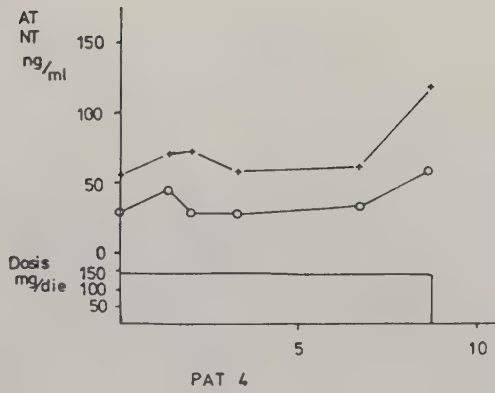
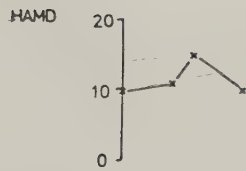
HAMD = Hamilton-Depressions-Skala

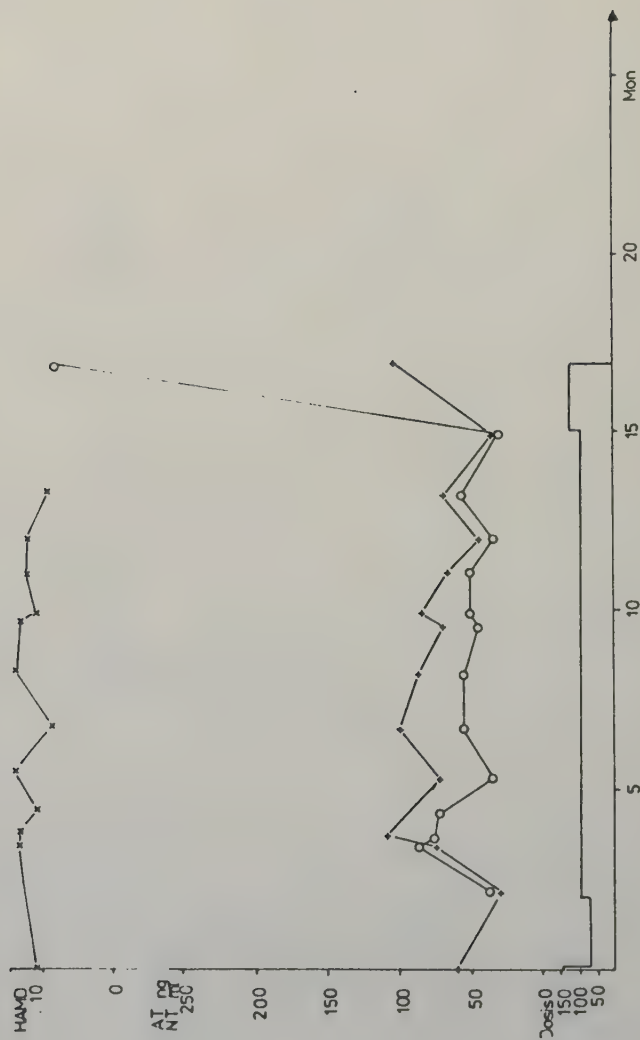
Zeitangabe in Monaten seit Prophylaxebeginn

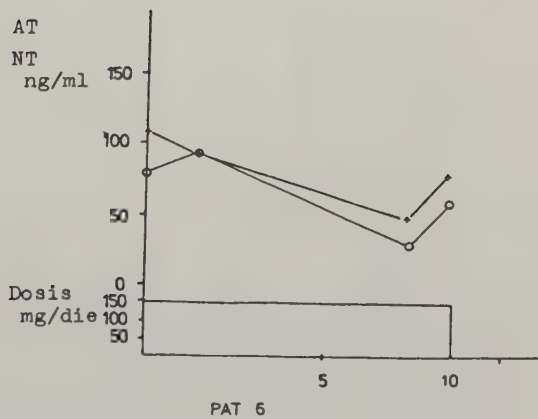
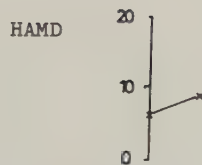


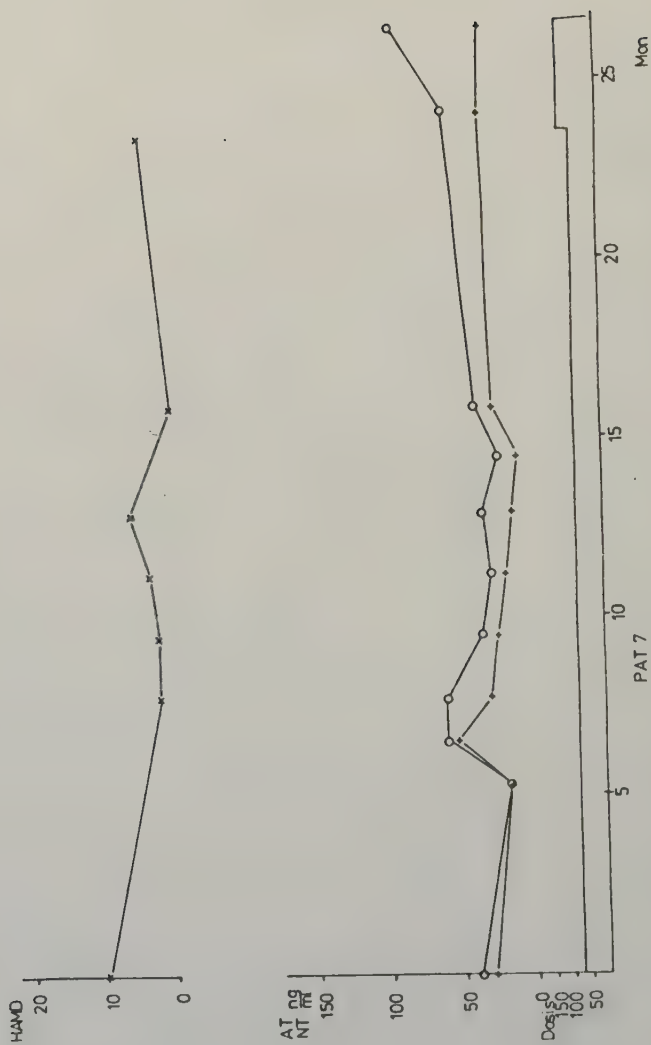


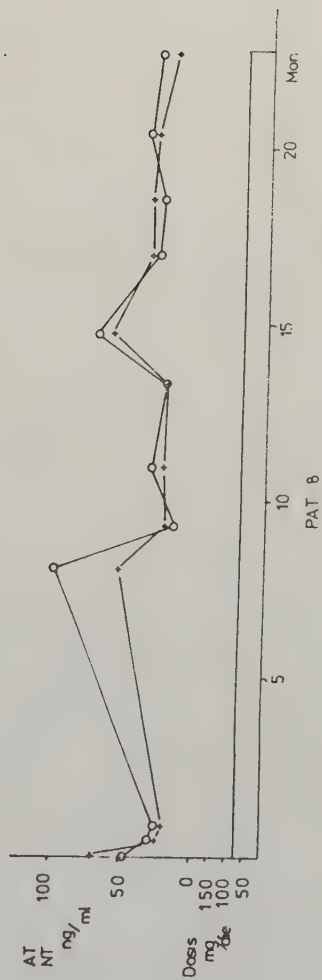
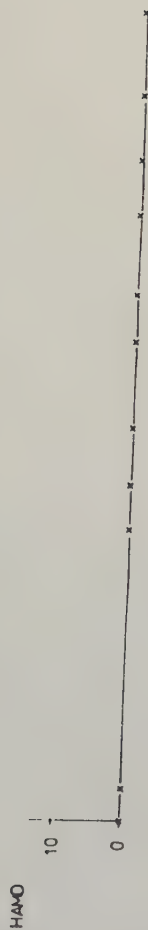


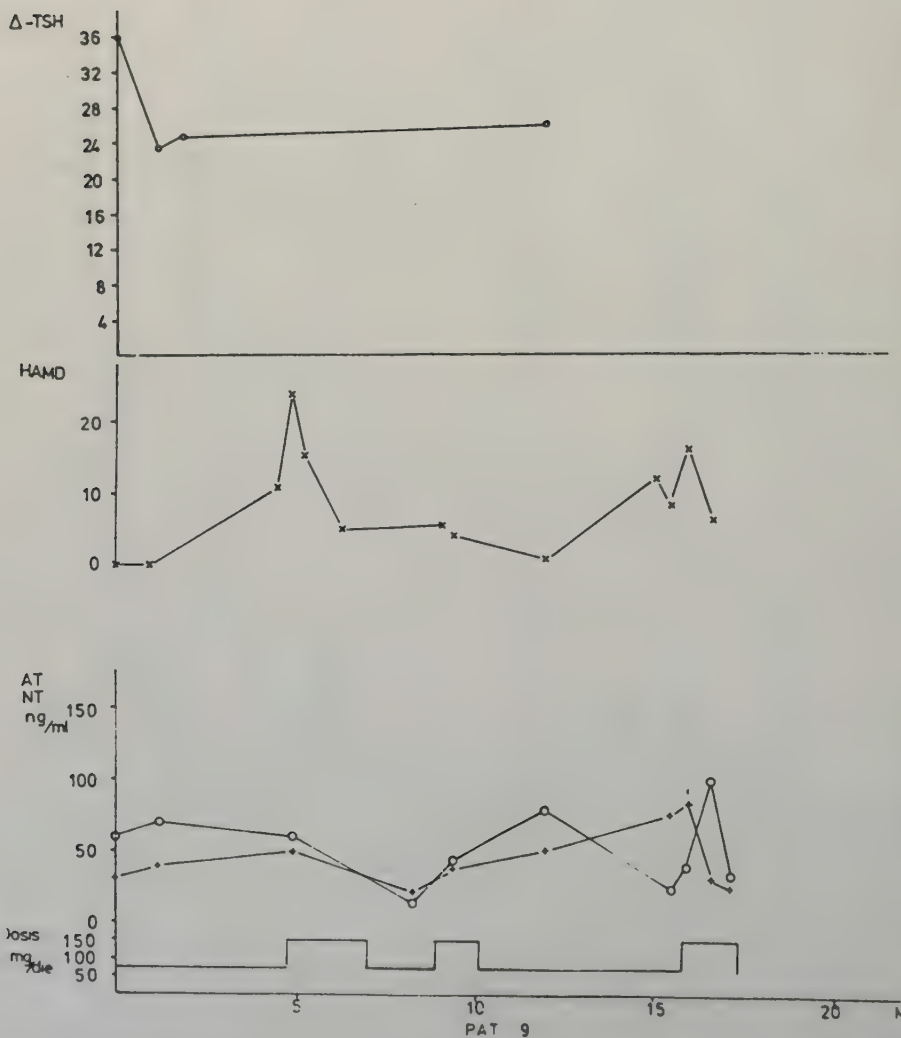


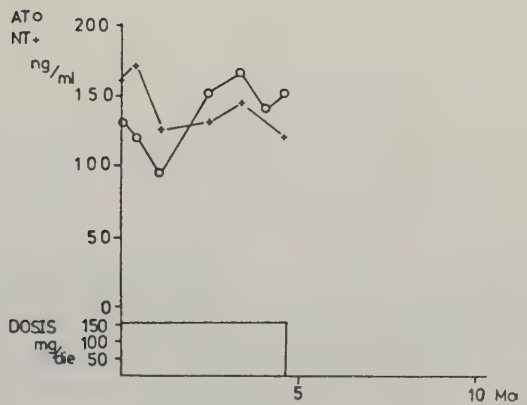
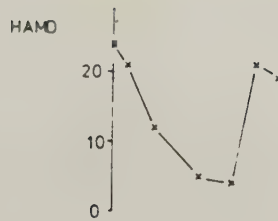




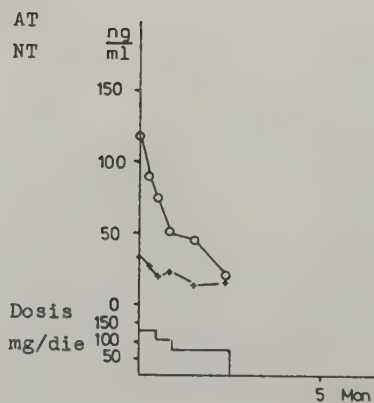
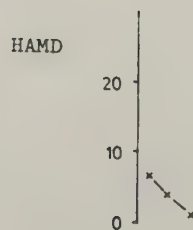






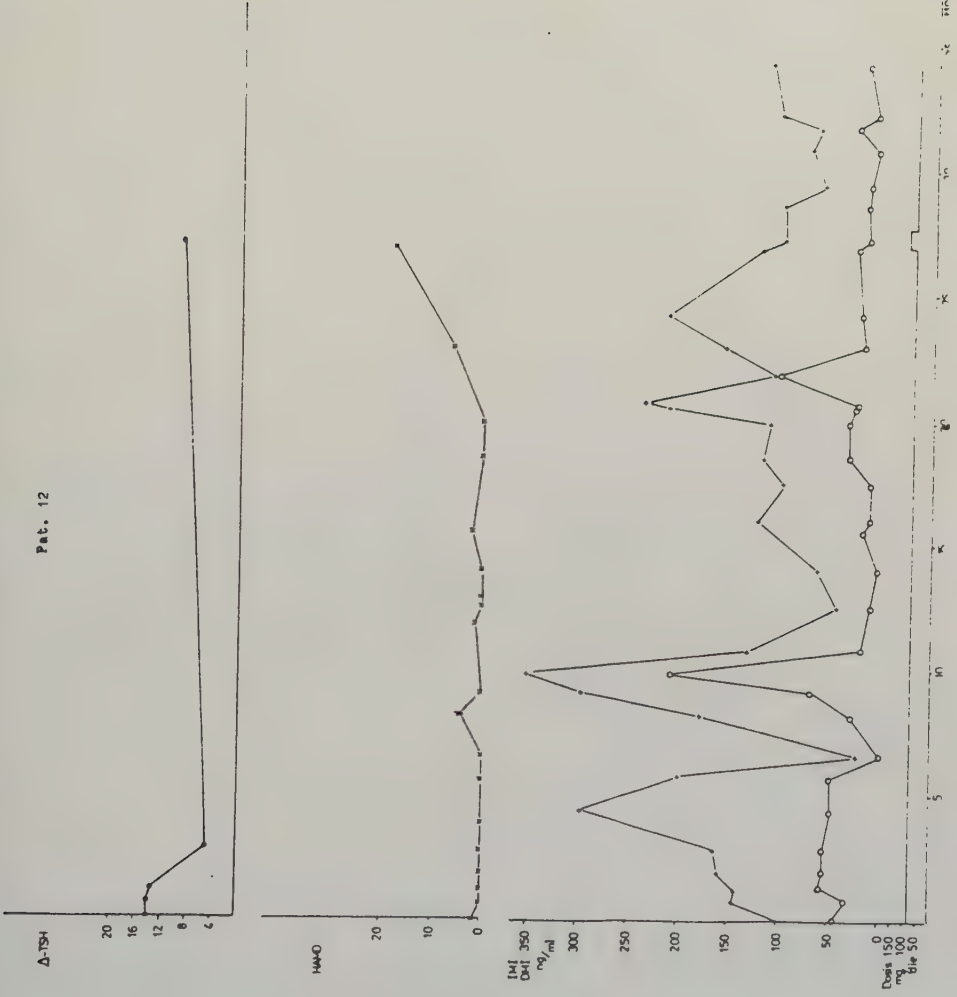


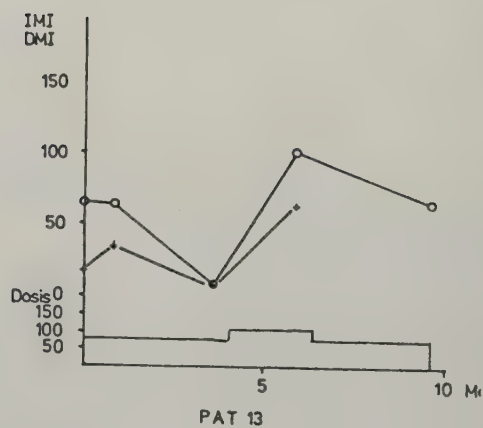
Pat. 10

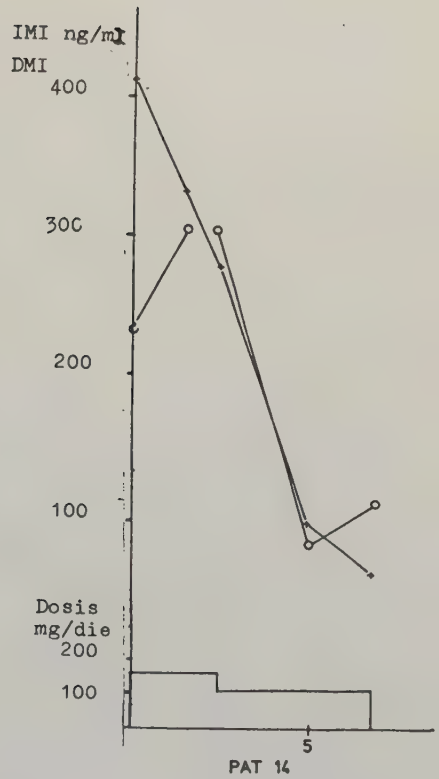


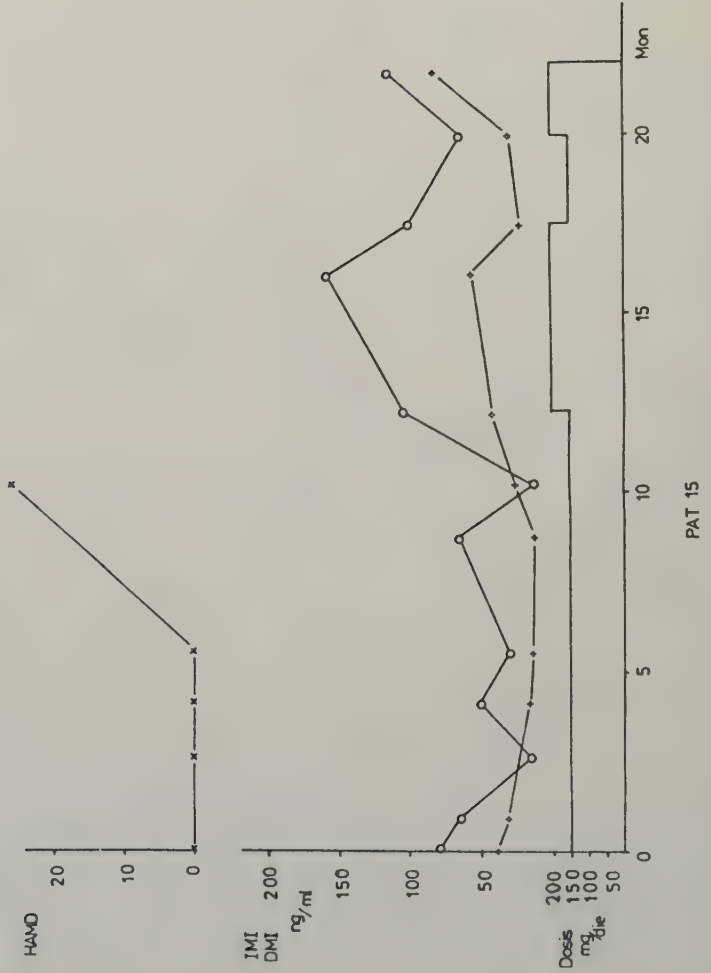
Pat. 11

Pat. 12

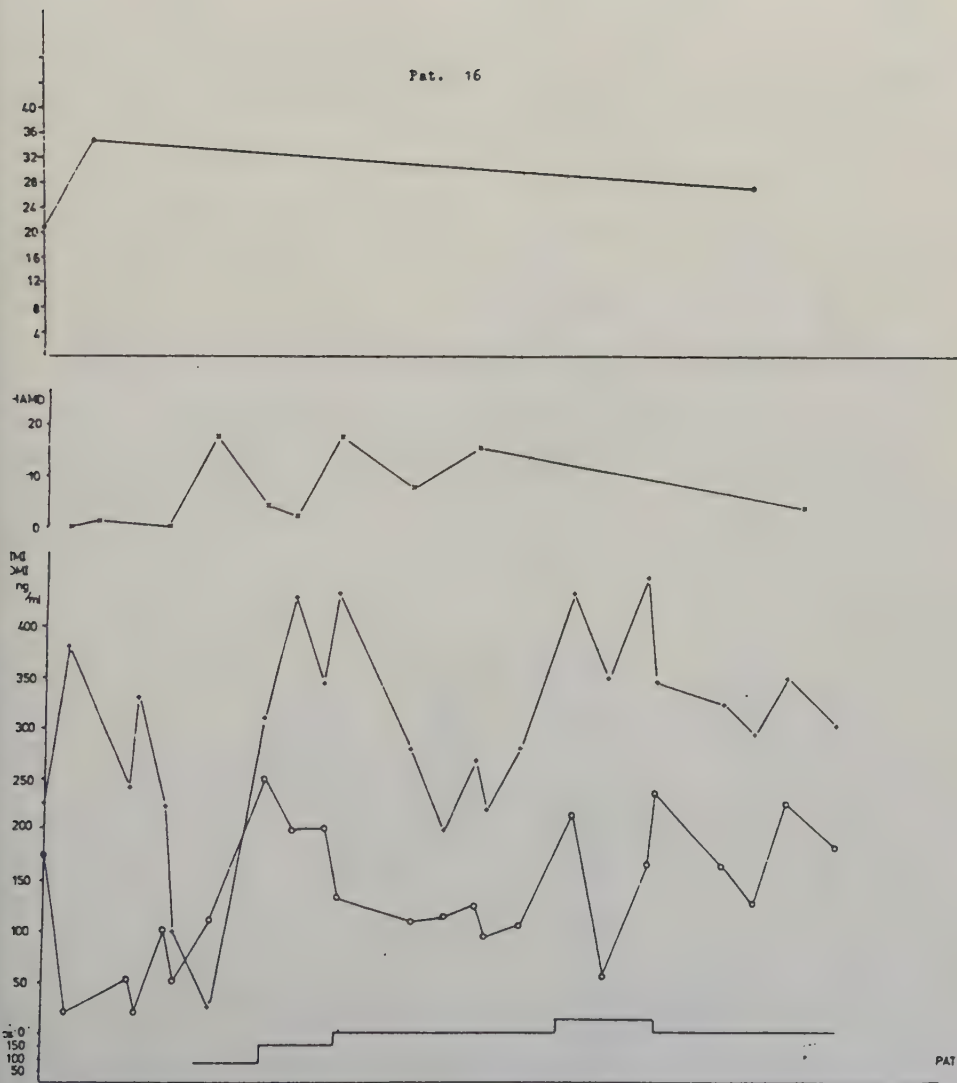


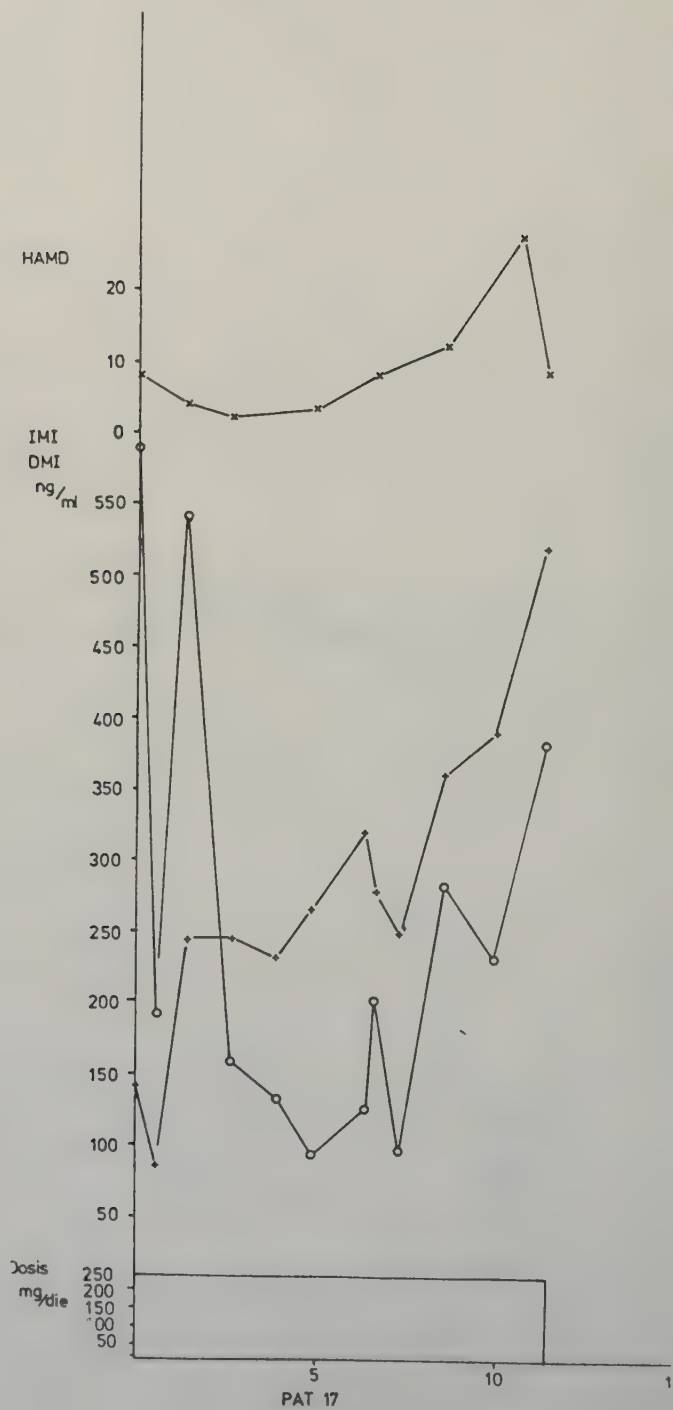


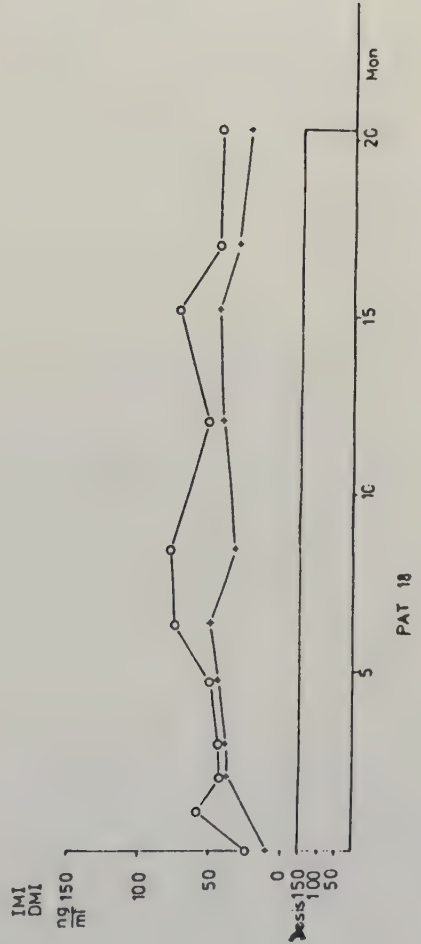


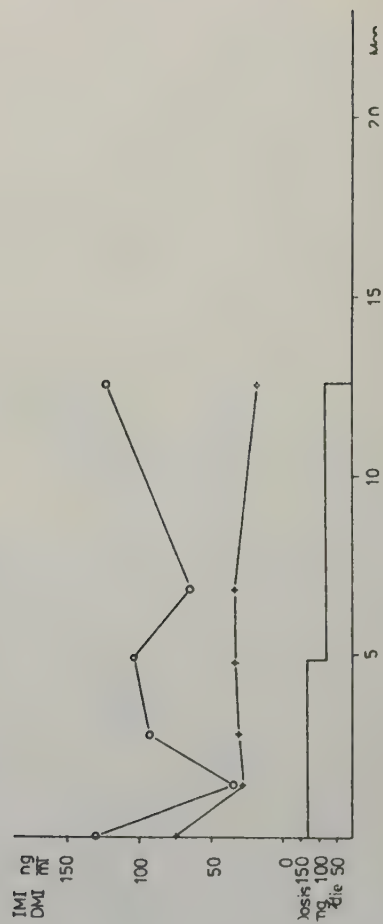


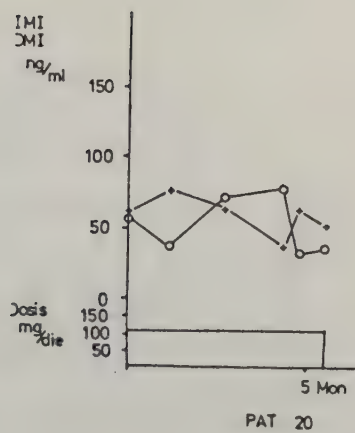
Pat. 16











Anlage : Vorgesehener Untersuchungsplan

	Station	Kr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Monate
EEG	+					+				+				+		
C- EEG	+						+							+		
TRH-Test	+	+							+						+	
Kreatin. clear.	+														+	
EKG u. Be- lastungs-EKG	+												+			
Glucosebelast.	+												+			

Literaturverzeichnis

- 1) Albertini R.S. Penders Th.M.
Agranulocytosis associated with tricyclics
J. Clin. Psychiatry 39 : 483 - 485, 1978
- 2) Alexanderson B., Evans DAP, Sjöqvist F.
Steady-state plasma levels of nortriptyline in
twins: Influence of genetic factors and drug
therapy
Br. Med. Journal 4: 764-768, 1969
- 3) Applebaum PS, Vasile RG, Orsulak PJ, Schildkraut JJ
Clinical utility of tricyclic antidepressant blood
levels - A case report
Am. J. Psychiatry 136: 339-341, 1979
- 4) Asberg M., Cronholm F., Sjöqvist , Tuck D.
Relationship between plasma level and therapeutic
effect of nortriptyline
Br. Med. Journal III: 331- 338, 1971
- 5) Baastrup PC., Schou M.
Lithium as a prophylactic agent against recurrent
depressions and manic depressive psychosis
Arch. Gen. Psychiatry 16:167-172 , 1967
- 6) Baastrup PC
The use of lithium in manic depressive psychosis
Compr. Psychiatry 5 : 396 - 408, 1964
- 7) Baastrup PC, Schou M.
Prophylactic Lithium
Lancet 2: 349 - 350, 1968
- 8) Baastrup PC., Poulsen K.S., Schou M., Thonsen K.,
Amdisen A.
Prophylactic Lithium: double blind discontinuation
in manic depressive and recurrent depressive dis-
orders
Lancet 2 : 326 - 330, 1970

- 9) Ballenger J.C., Post R.M.
Carbamazepine in manic-depressive illness:
a new treatment
Am. J. Psychiatry 137: 7 , 1980
- 10) Bialos D., Giller E., Jatlow P., Docherty J.,
Harkness L.
Recurrence of depression after discontinuation
of long-term amitriptyline treatment
Am. J. Psychiatry 139 : 325 - 329, 1982
- 11) Bielski R.J., Friedel R.O.
Prediction of tricyclic antidepressant response
A critical review
Arch. Gen. Psychiatry 33 : 1479 - 1489, 1976
- 12) Blackwell, B., Sheperd M.
Prophylactic Lithium: Another therapeutic myth ?
An examination of the evidence to date
Lancet 1 : 968 - 971, 1968
- 13) Braithwaite R.A., Goulding R., Theano G.,
Plasma concentration of amitriptyline and
clinical response
Lancet 1 : 1297 - 1300, 1972
- 14) Burrows G.D., Vohra J., Hunt D., Sloman J.G.
Scoggins B.A., Davies B.
Cardiac effects of different tricyclic anti-
depressant drugs
Br. J. Psychiat. 129 : 335 - 341, 1976
- 15) Coppen A., Peet M., Bailey J.
Double-blind and open prospective studies of lithium
prophylaxis in affective disorders
Psychiatry Neurol. Neurochir. 76 : 500- 510, 1973
- 16) Coppen A., Ghose K., Rao R., Bailey J., Malcolm P.
Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression
Br. J. Psychiat. 133: 206 - 210, 1978

- 17) Coppen A., Montgomery S.A., Gupta R.K., Bailey J.E.
A double-blind comparison of lithium carbonate
and maprotiline in the prophylaxis of affective
disorders
Br. J. Psychiatry 128: 479 - 485, 1976
- 18) Coppen A., Ghose K., Montgomery S.
Continuation therapy with amitriptyline in depression
Br. J. Psychiatry 133: 191 - 198, 1978
- 19) Coull D.C., Crooks J., Dingwall-Fordyce I.,
Scott A., Weir R.D.
Amitriptyline and cardiac disease. Risk of a
sudden death identified by monitoring system
Lancet 2 : 590 - 591, 1970
- 20) Crammer J.L.
Metabolism of ^{14}C Imipramine, excretion in the
rat and in man
Psychopharmacologia 12: 263 - 277, 1968
- 21) Cundall R.L., Brooks P.W., Murray L.G.
A controlled evaluation of lithium prophylaxis
in affective disorders
Psych. Med. 2: 308 - 311, 1972
- 22) Degwitz R., Consbruch U., Haddenbrock S., Neusch B.
Oehlert W., Unsöld S.
Therapeutische Risiken bei der Langzeitbehandlung
mit Neuroleptica und mit Lithium
Nervenarzt 47 : 81 - 87, 1976
- 23) Dorzab J.
Depressive disease: clinical course
Dis Nerv. System 32 : 269 - 273, 1971

- 24) Eckmann F., Schwalb H., Hanika R.,
Psychopharmaka und Veränderungen im EKG
Pharmakopsychiatr. 7 : 57 - 68 , 1975
- 25) Eschendorf E.
Untersuchung über das Schicksal des Antidepressivums
Amitriptylin im Organismus der Ratte und des
Menschen
Arzneimittelforschung 19 : 957 - 966, 1969
- 26) Fieve RR., Dunner D.L. Kumbarachi T., Stallone F.
Lithium carbonate in affective disorders : IV
A double blind study of prophylaxis in unipolar
recurrent depressions
Arch. Gen. Psychiatry 32: 1541 - 1544, 1975
- 27) Geoghehan J.J., Stevenson G.H.
Prophylactic Electroshock
Am. J. Psychiatry 105 : 494 - 495, 1949
- 28) Glassmann A.H., Perel J.M., Shostak M.
Clinical implications of imipramine plasma
levels for depressive illness
Arch Gen. Psychiatry 34 : 197 - 204, 1977
- 29) Glassmann A.H., Perel J.M.
Tricyclic blood levels and clinical outcome, review
of the art
in : Lipton M.A., DiMascio A., Killam K.F. (eds)
Psychopharmacology: a generation of progress
Raven Press, New York : 917 - 922, 1978
- 30) Glen A.I., Johnson A.L., Sheperd M.
Continuation therapy with lithium and amitriptyline
in unipolar depressive illness: a controlled clinical
trial
Psych. Med. 11: 409 - 416, 1981
- 31) Gram L.F., Overo K.F.
Drug interaction: Inhibitory effect of neuroleptics
on metabolism of tricyclic antidepressants in man
Br. Med. Journal I: 463 -465, 1972

- 32) Gram L., Reisby N., Ibsen I., Nagy A., Dencker S.J., Beck P., Peterson G.O., Christensen J.
Plasma levels and antidepressive effect of imipramine
Clin. Pharm. Ther. 19 : 318 - 324, 1976
- 33) Gram L., Beck P., Reisby N., Nagy A., Christiansen J.
Factors influencing pharmacokinetics and clinical effects of tricyclic antidepressants
in: Garattini S. (ed.) Depressive Disorders
Symposia medica Hoechst. 13
Schattauer, Stuttgart, New York: 337 - 346 , 1978
- 34) Greil W., Broucek B., Klein H.E., Engel-Sittenfeld P.
Discontinuation of lithium maintenance therapy :
reversibility of clinical, psychological and neuroendocrinological changes
in: Emrich H.M., Aldenhoff J.B., Lux H.D. (eds.)
Basic mechanisms in the action of lithium
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton: 235 - 248,
1982
- 35) Grof P., Angst J., Haines T.
The clinical course of depression: Practical Issues
in: Angst J. (ed) Classification and prediction
of outcome of depression
Schattauer, Stuttgart- New York : 141 - 148 , 1974
- 36) Hamilton M.
A rating scale for depression
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 23 : 56 -62 , 1960
- 37) Hammer W., Sjöqvist F.
Plasma levels of monomethylated tricyclic antidepressants during treatment with imipramine-like compounds
Life Sciences, Vol 6 : 1895 - 1903, 1967
- 38) Hartigan G.P.
The use of lithium salts in affective disorders
Br. J. Psychiatry 109 : 810 - 814, 1963

- 39) Helmchen H., Müller-Oerlinghausen B.,
Längsschnittprofile der Wirkungen von Psycho-
pharmaka aus klinisch-methodologischer Sicht
Arzneim.- Forsch. 24/7 : 976 - 980, 1974
- 40) Hempel H.D., Kittel E.
Zur längerfristigen thymoleptischen Behandlung
depressiver Zustände unter besonderer Berücksich-
tigung spätdepressiver Erkrankungen
Psychiatr. Neurol. Med. Psych. (Leipzig)
34 (11) : 657 - 662, 1982
- 41) Hestbech J., Hansen H.E., Andison A., Olsen S.
Chronic renal lesions following long term treatment
with lithium
Kidney int. 12 : 205 - 213, 1977
- 42) Imlah N.W., Ryan E., Harrington J.A.
The influence of antidepressant drugs on the
response to electroconvulsive therapy and on
subsequent relapse rates
J. of Neuro-Psychopharm 4 : 438 - 442, 1965
- 43) Jungkunz G., Kuß H.J.
On the relationship of nortriptyline : amitriptyline
ratio to clinical improvement of amitriptyline
treated patients
Pharmakopsychiatry 13: 111 - 116 , 1980
- 44) Kane J.M., Quitkin F.M. Rifkin A., Ramos-Lorenzi J.
Devdutt D., Howard A.
Lithium carbonate and imipramine in the prophyla-
xis of unipolar and bipolar II illness
Arch. Gen. Psych. 39 : 1065 - 1069, 1982

- 45) Kay D.W.K., Fahy Th., Garside R.F.
A seven month double blind trial of amitriptyline and Diazepam in ECT-treated depressed patients
Br. J. Psychiatry 117 : 667-671, 1970
- 46) Kirkegaard C.N., Norlem U.B., La ridsen U., Bjorun N.
Prognostic value of thyrotropin-releasing hormone stimulation test in endogenous depression
Acta psychiat. scand. 52 : 170-177, 1975
- 47) Kragh-Sorensen, P., Asberg M., Egger-Hansen C.
Plasma-nortriptyline levels in endogenous depression
Lancet : 113 , 1973
- 48) Kupfer D.J., Hanin I., Spiker D., Neil J.,
Coble P., Grau Th., Nevar C.
Amitriptyline plasma levels and clinical response in primary depression: II
Comm. in Psychopharm. 2 : 441 - 450 , 1978
- 49) Kuß H.J., Nathmann M.
Quantitative Bestimmung tricyclischer Antidepressiva mit der Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Arzneimittelforsch. (Drug. Res.) 28: 1301 , 1978
- 50) Langer G., Karaboth W., Sieghart W., Aschauer H.,
Placheta P., Spona J.
Effects of antidepressant treatment with clomipramine on hormonal responses to thyrotropin-releasing hormone and insulin-induced hypoglycemia: implications for the " monoamine-hypothesis "
Pharmacopsychiatry 14 : 100-106, 1981
- 51) Langer G. , Schönbeck G., Koinig G., Lesch D.,
Schüssler M., Waldhäusl W.
Antidepressant drugs and the hypothalamic-pituitary-thyroid-axis Lancet : 100 , 1980

- 52) Loo K., Benyacoub A.K., Rovei V., Altamura C.A.,
Vadrot M., Morselli P.L.
Long-term monitoring of tricyclic antidepressant
plasma concentrations
Brit. J. Psychiatry 137 : 444-451, 1980
- 53) Mindham R.H., Howland C., Shepherd M.
An evaluation of continuation therapy with tricyclic
antidepressants in depressive illness
Psycholog. Med. 3 : 5-17, 1973
- 54) Moir D.C., Crooks J., Cornwell W.B., O'Malley M.
Dingwall-Fordyce I., Turnbull M.J., Weir R.D.
Cardiotoxicity of amitriptyline
Lancet 2 : 561 - 564 , 1972
- 55) Montgomery S., Coppen A., Ghose K., Rama Rao V.A.
Christiansen J., Mikkelsen P.L., Praag H.M.,
van de Poel F., Minsker E.J., Kozulja V.G.,
Matussek N. , Jungkunz G., Jorgensen A.
Amitriptyline plasma-concentration and clinical effect
A WHO collaborative Study
Lancet 1 : 63 - 66, 1978
- 56) Müller-Oerlinghausen B.
Antidepressive Langzeitmedikation unter besonderer
Berücksichtigung der Lithiumsalze
Nervenarzt 49: 507 - 517 , 1978
- 57) Müller-Oerlinghausen B.
10 Jahre Lithium-Katamnese
Nervenarzt 48 : 483 - 493 , 1977
- 58) Moore N.P.
The maintenance treatment of chronic psychotics by
electrically induced convulsions
J. Ment. Sci. 89 : 257 - 269 , 1943
- 59) Nies A., Robinson D.S., Friedman M.J., Green R.
Cooper, Ravaris C.L., Ives J.O.
Relationship between age and tricyclic antidepressant
plasma levels
Am J. Psychiatry 134 : 790 - 793 , 1977

- 60) Nies A., Robinson D.S., Friedman M.J., Green R.
Cooper T., Ravaris C.L., Ives J.O.
Relationship between age and tricyclic antidepressant
plasma levels
Am. J. Psychiatry 134 _ 790 - 793, 1977
- 61) Okuma T., Akira K., Kinuo I., Hisashi M.
Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine
on manic depressive psychosis
Folia psychiatr. et neurol. japonica 27/4: 283 - 297, 1973
- 62) Okuma T., Kazutoyo I., Saburo O.
A preliminary double-blind study on the efficacy
of carbamazepine in the prophylaxis of manic-
depressive illness
Psychopharmacol. 73 : 95 - 96, 1981
- 63) Perel J.M., Stiller R.L., Glassmann A.H.
Studies on plasma-level/ effect relationships
in imipramine therapy
Commun. Psychoph. 2 (5) : 429 - 439, 1978
- 64) Persson G.
Lithium prophylaxis in affective disorders: an
open trial with matched controls
Acta psychiatr. Scand 48 : 462 - 479 , 1972
- 65) Prien R.F., Klett C.F., Caffey E.M.
Lithium carbonate and imipramine in prevention of
affective episodes
Arch. Gen. Psychiatry 28 : 337 - 341, 1973
- 66) Prien R.F., Caffey E.M.
Long-term maintenance drug therapy in recurrent
affective illness: current status and issues
Dis. of the Nerv Syst. 37 : 981 - 992, 1977
- 67) Quitkin F., Rifkin A., Klein D.F.
Prophylaxis of affective disorders
Arch. Gen. Psychiatry. 36 : 845 - 846, 1979

- 68) Schou M.
Lithium as a prophylactic agent in unipolar affective illness
Arch. Gen. Psychiatry 36 : 849 - 851, 1979
- 69) Seager C.P., Bird R.L.
Imipramine with electrical treatment in depression
J. Ment. Sci. 108 : 704 - 707, 1962
- 70) Silverman G., Braithwaite R.A.
Benzodiazepines and tricyclic antidepressant plasma levels
Br. Med. Journal 3 : 18 - 20, 1973
- 71) Willcox D.R.C., Gillan R., Hare E.H.
Do psychiatric outpatients take their drugs ?
Br. Med. Journal 2: 790 - 792, 1965
- 72) Zerssen D.
Selbstbeurteilungen-Skalen zur Abschätzung des
" subjektiven Befundes " in psychopathologischen
Querschnitt- und Längsschnitt-Untersuchungen
Arch. Psychiatr. Nervenkr. 217 : 299 - 414, 1973
- 73) Zerssen D.
Die Beschwerden-Liste als Test
Therapiewoche 21 : 1908 - 1914 , 1971
- 74) Ziegler V.E., Biggs J.T., Ardekani A.B., Rosen S.
Contribution to the pharmacokinetics of amitriptyline
J. Clin. Pharmacology 18 : 462 - 467, 1978
- 75) Ziegler V.E., Taylor P.J. , Clayton P.J. Biggs J.T.
Amitriptyline plasma levels and therapeutic response
Clin. Pharm. Ther. 19 : 795, 1976
- 76) Ziegler V.E., Biggs J.T.
Tricyclic plasma levels: effects of age, race, sex
and smoking
JAMA 438 : 2167 - 2169, 1977

Patient 1

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSI	TSII	T ₃ ?
25.4.78			120	38	158	0,31		20	42		114	8,8	0,85	9,16	
25.5.78			87	30	117	0,34									
23.5.78	100		20	10	30	0,5	2/3			67	153	8,3	1,3	9,2	
6.6.78	150		140	40	180	0,28	1	10	28	67					
27.6.78	150		50	33	83	0,66	1	5	44	67					
25.7.78	150		26	3	34	0,3	1	10	12	66					
8.8.78	150		50	10	60	0,2		6							
12.9.78	100		90	15	95	0,18	0	4		68					
24.10.78			135	40	175	0,29	0	2	30	70					
14.11.78	75		110	50	160	0,45	0	1	24	70					
12.12.78	75		115	35	150	0,3	0	4	32	70					
23.1.79	75		106	46	152	0,43	2/3	22	49						
6.2.79	150		90	33	123	0,36	4	34	50	67,5					
20.3.79	75		70	50	120	0,71	1	15	27	68					
3.4.79	75		60	40	100	0,66	1	12	27	68					
24.4.79	75		76	64	120	0,84	2	24	45	68					
22.5.79	75		44	14	58	0,31	0	16	29	68					
3.7.79			60	120	180	2	0/1	13	29	67					

Patient 2

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
18.5.78	75									55		5,0	0,8	11,2	1,9
30.5.78	75								8						
1.8.78	75						0/1	2							
29.8.78	75		55	70	125	1,2	1	3	9				1,1	9,1	
10.10.78	75	13	50	73	123	1,40	0/1	2	10						
14.11.78	75		60	85	145	1,4	0	3	1						
12.12.78	75	13	50	60	110	1,2	0	1	0						
23.1.79	75	12	53	65	118	1,2	0	4	1						
6.3.79	75		35	33	68	0,94	0								
3.7.79	75	12	60	70	130	1,16	0/1	1	6	58,5					
14.8.79	75	15	70	70	140	1	0	1	0	61					
11.12.79	75	13	63	34	97	0,54	0		5						
1.4.80	75	12	61	52	113	0,85	0		2	60					
9.12.80	75	13	61	33	94	0,54	0	0	1	60	149	5,8	0,6	8,3	1,7
13.1.81	75		60	30	0,5	0, ,	0								
24.2.81	75		77	55	133	0,71	0								

Patient 3

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSU	TBC
23.3.78	150		160	40	200	0,25		17	35		150	5,4	0,9	5,9	
4.4.78	150		257	86	343	0,33		3	32		203	4,5	0,8	7,5	
5.4.78	150		198	69	267	0,85									
18.4.78	150		212	61	273	0,28	2/3	12	39	60					
27.4.78	150		212	61	273	0,28									
23.5.78	150		67	25	92	0,37	0	0	0	60					
20.6.78	150		57	22	79	0,38	0		0	60	2,6		0,7	7,9	1,3
27.6.78	150		100	45	145	0,45	0		0	60					
6.7.78	150								0	60					
18.7.78	150		70	35	105	0,5	1	2	0	60					
8.8.78	150		85	28	113	0,32	0	2	0	60					
21.9.78	150		80	30	110	0,37	0	8	0	60					
17.10.78	200		144	30	174	0,2	0	2	0	60					
7.11.78	225		180	40	220	0,22	0	2	0	60					
5.12.78	150		160	55	215	0,34	0	2	1	60					
23.1.79	150		65	35	100	0,52		5	0	60					
13.3.79	150							6	0						
24.4.79								4	2						
25.5.79	150	12	70	20	90	0,28	0	4	0	61					
10.7.79	75	12	50	18	68	0,36	0	6	2	61					
14.8.79	150	14	70	25	95	0,35	1	10	0	60					
18.9.79	150							0	0						
16.10.79	150	13	84	26	110	0,3	0	4	1	50					
13.11.79	150		94	20	114	0,2	0	2	1	60					
11.12.79	75	14	88	6,2	94	0,07	0		1	61					
5.2.80															
11.3.80	50	14	32	-	32	-	0		2	62					

Patient 4

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
17.10.78	150		31	54	85	1,74	1/2	10	33	58		6,5	1,1	3,5	1,32
28.11.78	150		47	72	119	1,53	2	11	16	60					
15.12.78	150	2	32	74	106	2,3	1	15	21						
23.1.79	150		30	60	90	2	0	10	12						
8.5.79	150	4	35	63	98	1,8	0								
3.7.79	150	2	60	120	180	2	1/2								

- 145 -

Patient 6

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBS
9.1.78	150	11	80	110	190	1,37	0	6	6	45		6,1		8,2	2,2
20.2.78	150		95	95	190	1	0/1	9	13				1,3		
19.6.79	150	4	30	50	80	1,66	0/1			45					
24.7.79	150		60	80	1,33	2-				44,5					

Patient 7

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
23.11.78	75							3	19						
12.12.78	75						1	3	25	75					
16.1.79	75	15	40	32	72	0,8	0	10	20	75					
24.4.79	75						0	10	21	74					
29.5.79	75		18	17	35	0,94									
3.7.79	75	14	60	55	115	0,91	0			74					
7.8.79	75	13	60	30	90	0,5	0	2	22	75					
2.10.79	75	14	35	26	61	0,74	0	2	15	75					
27.11.79	75	15	26	19	45	0,73	0	3							
15.1.80	75	14	34	16	50	0,47	1	6	16	76					
4.3.80	75		21	10	31	0,47				75					
15.4.80	75	15	38	29	67	0,76	1	0	24	75					
13.1.81	100						0	4	14	78					
3.2.81	100		56	31	87	0,55									
10.3.81	100		92	30	122	0,33	2/3								
5.5.81							1	11	31	82					

Patient 8

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
3.5.78	75		47	70	117	1,4			8		181	8,2	0,7	3,6	
16.5.78	75		30	25	55	0,83	0				237	9,1	0,6	6,1	
30.5.78	75	15	25	20	45	0,8	0	0	6	55					
11.8.78	75						0		15	55					
14.11.78	75								19	55					
9.1.79	75	12	100	55	155	0,55	0	0	22	55					
13.2.79	75	14	14	22	36	1,5	0								
3.4.79	75		32	23	55	0,7	0	0	22	55					
12.6.79	75	15	20	20	40	1	0	0	24	55					
31.7.79	75	14	70	60	130	0,85	0	0	24	55					
2.10.79	75		27	29	56	1,07	0	0	24	55					
20.11.79	75	14	25	32	57	1,23	0	0	26	55					
15.1.79	75	14	34	29	53	0,85	0		27	56					
25.3.80	75	14	29	17	46	0,58	0		21	57					
10.6.80	75								21						

Patient 9

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
10.1.78	75		58	30	88	0,51	0	0			215	6,4	6,1	42	
14.2.78	75		70	40	110	0,57	0	0	2		132	4,95	2,8	26	
18.4.78	75						0	0	3		102	4,8	2,5	27,5	
30.5.78	0						1/2	11	45						
6.6.78	150	12	60	50	110	0,83	4	24	52						
15.6.78								16	51						
25.7.78	150							5	10						
19.9.78	75		17	23	40	1,2	0		28						
10.10.78							0	6	35						
17.10.78	150		45	40	85	0,88	0	4	30	86					
10.1.79	75	12	80	50	130	0,62	0	1	17	96	161	5,9	3,8	29,5	
8.5.79	150	12	40	75	115	1,87	0/1	9	27	90					
29.5.79	150		100	85	185	0,85	2/3	17	52						
12.6.79	150	12	35	30	65	0,85	1	7	17	87					
15.4.79	0						2	13							
29.4.79	75		25	25	50	1,0	1		37	93					

Patient 11

Datum	Dos	Z	AMI	NOR	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TRG
25.7.78	125	2	120	35	155	0,29									
1.8.78	125	3	90	28	118	0,31	1	7	8	99					
8.8.78	125	13	75	20	95	0,26	1					3,0			1,49
17.8.78	100		51	22	73	0,43	0	4	4	98					
12.9.78	75		46	14	60	0,3	0	1	2	98,5		5,6	3,0	9,5	1,76
3.10.78		4 d	21,5	17,3	38,8	0,8				98					

Patient 12

Datum	Dos	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
25.1.78	75		45	100	145	2,22		1	7			4,4	2,5	16,5	
14.2.78	75		35	144	179	4,11	0	0	14	60	167	5,6	5,2	19,3	
28.2.78	75		60	144	215	2,5	0	0	0	60	175	6,9	2,1	15,9	
21.3.78	75		56	160	216	1,7	0	0	0	60					
18.4.78	75		57	165	222	2,9	0	0	0	60	126	6,0	0,6	4,7	
30.5.78	75		50	300	350	6,0	0	0	5	60					
11.7.78	75		50	200	250	4,0	0	0	4	61					
8.8.78	75		0	25	25	-	0	0	7	62					
26.9.78	75		30	180	210	6	0	4	1	64					
24.10.78	75		70	300	370	4,2	0	0	4	64					
14.11.78	75		210	355	565	1,6	0		4	64					
12.12.78	75		20	135	155	6,7	0			64					
16.1.79	75						0	1	3						
6.2.79	75		10	45	55	4,5	0	0	0	64					
20.3.79	75		4	65	69	16,2	0	0	4	63					
8.5.79	75		20	115	135	5,7	0	2		63					
22.5.79	75		14	125	139	8,9	0		4	63					
3.7.79	75		13	100	113	7,6	0	0	0	63					
7.8.79	75		33	120	153	3,6	0	0		62,5		6,9			1,9
18.9.79	75		32	115	147	3,5	0		4	64					
4.10.79	75		27	212	239	7,8			2	64					
13.11.79	75		102	239	341	2,34			1	64					
9.10.79	75	22	25	110	135	4,4	0			64					
18.12.79	75	22	19	160	179	8,4	0	6		64					

Patient 12/II

Datum	Dos	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBS
29.1.80	75		22	217	239	9,8	0		4	64					
4.3.80	75						0		1	64					
15.4.80	75	22	25	126	151	5,0	0	18	5	64		5,8	1,6	11,0	1,8
30.4.80	100	22	15	100	115	6,66	2			65					
10.6.80	75	23	15	101	116	6,7	2		19	65					
1.7.80	75		13	62	75	4,8	2			65					
15.7.80	75						0			65					
12.8.80	75	21	9	73	82	8,11	0			65					
9.9.80	75		28	64	92	2,88	0								
23.9.80	75		9	106	115	11,7	0								
25.11.80	75		19	116	135	6,1									
16.12.80	75						0			64					
10.3.81	75						0			60					
12.3.81	75						4								

Patient 13

Datum	Dos	IMI	DMI	TOT	DM	R	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG	HAMD	Bfs
13.11.79	75	67	18	85	0,27	0								
11.12.79	75	64	34	98	0,53	0	68							
4.3.80	75	9	7	16	0,77	0	62							
13.5.80	100	102	63	165	0,61		62							
2.9.80	75	65	-	65	-		66	155	7,0	1,0	4,9	2,7		
19.5.81	75	64	23	87	0,34	0		137	8,0	1,0	7,2	3,1	2	21

Patient 14

Datum	Dos	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	Gew
11.12.79	150	2	233	411	644	1,76		
22.1.80	150	2	307	332	639	1,08	1	60
19.2.80	150		305	280	591	0,93	1	60
6.5.80	100	2	80	96	176	1,2	0	59
1.7.80	100	22	109	60	169	0,55	1	58

Patient 15

Datum	Dos	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBG
16.1.79	150		60	40	100	0,66	0	0	14	68					
13.2.79	150		65	32	97	0,49	0			68					
3.4.79	150		15	--	15	--	0	0	7	68					
22.5.79	150		50	17	67	0,34	0	0	3	68		7,4	2,4	18,3	3,1
3.7.79	150		30	15	45	0,5	0	0	3	72					
9.10.79	150	15	61,5	13	74	0,21	0								
27.11.79	150	15	12	26	38	2,16	1	24	48						
22.1.80	150	16	103	42	145	0,4	2/3								
25.3.80							2		25						
20.5.80	200	2	159	56	215	0,35	0	3				11,9			3,2
1.7.80	200	16	100	22	122	0,22	0								
16.9.80	150	15	64	30	94	0,46	0								
11.11.80	200	16	114	82	196	0,72	1/2		32						

Patient	16	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	T3C
Datum	Dos														
29.11.77															
12.1.78								18	44		175	8,9	2,5	16,5	
25.1.78								8	19		208	8,7	4,0	31,5	
26.1.78								6	25						
21.2.78			175	225	400	1,29					262	9,0	4,3	25,9	
21.3.78			20	380	400	19	0	0	6						
2.5.78							0	1	10		158	6,9	5,7	39,3	
10.5.78			52	242	293	4,76	0/1								
13.6.78			20	330	350	16									
27.6.78			100	225	325	2,27	0	0	10						
8.8.78	75		50	95	145	1,92	0								
10.10.78	75		110	25	135	2,27	0	18	32						
14.11.78	150		250	310	560	1,25	0	4	0						
9.1.79	150		200	430	630	2,17	0/1	2	0						
19.12.78	150		135	345	480	2,55	0/1								
13.2.79	200		200	436	636	2,17	0/1	18							
3.4.79	200						0/1	8	6	90					
15.5.79	200		110	280	390	2,54	0		0						
19.6.79	200		115	200	315	2,54	0		6						
3.7.79	2pp		125	270	395	2,16	1/2	17	26						
4.8.79	200		95	220	315	2,3	0								
			105	280	385	2,6	0/1		16	85					

Patient 10/11

Datum	Dos	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBC
10.1.79	200	13	217	436	653	2,0	0								
29.11.79	250	13	54	350	404	6,5	0								
15.1.80	250		167	451	618	2,7	0			85					
25.1.80	250		236	348	584	1,47									
15.4.80	200		167	328	495	1,96	0/1								
20.5.80	200	21	128	296	424	2,3	1			89					
1.7.80	200	13	226	352	578	1,55	1		20		155	9,2	3,8	30,3	2,6
29.7.80	200						1	4	30						
2.9.80	200	21	182	304	486	1,67									
9.12.80	200	21	125	352	477	2,82	0-1	10	22	86					
26.1.81	200		139	281	420	2,02	0/1		29	85					
17.3.81	200						1		33	90					
5.5.81	200							3	18	90					

Patient 17

Datum	Dos	Z	IMI	DWI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	rSH	TBC
18.1.78											283	11,4	0,3	0,3	
31.1.78									11	62	401	8,3	0,6	0,4	
7.3.78			590	140	730	0,23	3	7		62					
21.3.78	225	18	190	80	270	0,42	2		42	62					
18.4.78	225		540	245	785	0,45	1	4	6	61	140	7,8	0,5	0,4	
30.5.78	225	18	155	245	400	1,58	1	2	20	61					
11.7.78	225	14	130	230	360	1,76	0			61					
8.8.78	225	13	90	265	355	2,94	0	3	11	62					
19.9.78	225		125	320	445	2,56									
26.9.78	225	4	200	275	475	1,37	2	8	50						
17.10.78	225	16	95	245	440	2,57	1			63		3,5	1,1	1,5	1,34
28.11.78	225	2	280	360	640	1,28	2	12	52	65					
9.1.79	225		230	390	620	1,69									
30.1.79	225						1	26	50	65					
20.2.79	225		380	520	900	1,36	4	8	31						

Patient 19

Datum	Dos	Z	IMI	DMI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSN	TSH	TBS
30.10.79	125	2	130	73	203	0,56	1								
11.12.79	125	1	33	28	61	0,84	0/1			71					
22.1.80	125	1	93	29	122	0,3									
25.3.80	125	1	104	31	135	0,3			28						
20.5.80	75	2	64	33	97	0,52	0/1								
15.7.80	75						0/1		8	66					
9.9.80	75									67					
11.11.80	75		122	18	140	0,15	0		21	68					
3.2.81	75	1	113	30	143	0,27	0								
14.4.81	75	1	19	18	37	0,95	0/1								

Patient: 20

Datum	Dos	Z	IMI	MI	TOT	DM	R	HD	Bfs	Gew	T ₃	T ₄	TSH	TSH	TBC
2.9.80	100		54	59	113	1,09	0								
7.10.80	100		34	75	109	2,2				67					
4.11.80	100						0								
25.11.80	100	1	71	62	133	0,87	1	8	19	67					
13.1.81	100		35	76	111	0,46			9						
30.1.81	100		30	61	91	2,03	0		4	67	120	5,8	0,8	8,0	2,1
17.2.81	100		34	50	84	1,47	0		12	69					
12.3.81	100						0		12	69					
14.4.81	100	26	27	52	79	1,93	0			70					
20.5.81	100	20	52	67	119	1,29	0/1								

Danksagung

Ich darf Herrn Prof. Dr. med. H. Hippius für die Bereitstellung des Themas und die Korrektur der Arbeit danken. Mein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Jungkunz, welcher meine Arbeit bestens betreute und mir zahlreiche wertvolle Hinweise gab. Nicht vergessen werden sollen auch die Patienten, welche diese Untersuchung erst ermöglicht haben. Ferner danke ich Frau Dipl. Psych. Dieterle, sowie den Herren Dr. Kuß und Dr. Greil für ihre Anregungen.

Lebenslauf

geboren am 10.4.58 als Sohn von

Dorothea Müller und

Dipl. Kaufm. Manfred Müller

64 - 66 Dom-Pedro Schule / München

66 - 68 St. Jakobs Schule / Straubing

68 - 70 Johannes Thurmair Gymnasium / Straubing

70 - 77 Wittelsbacher Gymnasium / München

77 - 83 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-
Universität / München

79 Ärztliche Vorprüfung

80 Famulatur (Innere Abteilung des Kreiskranken-
hauses Bogen / Arzt f. Allgemein-
medizin Dr. Dieffenbach)

80/81 Co-Assistent an der Anatomischen Anstalt
der Univ. München (Prof. Dr. Frick)

81 März/April Praktikum in der neurologischen Intensiv-
station / Klinikum Großhadern

August Famulatur Chirurgie (Hopital Broussais/
Paris)

Oktober Famulatur Urologie (Kantonsspital Aarau)

82 2. Teil des Staatsexamens

Praktisches Jahr

Innere Medizin (Prof. Dürr / Landshut)

Neurologie (Prof. Schrader / München)

Chirurgie (Prof. Aeberhard / Aarau / Schweiz)

83 3. Teil des Staatsexamens

84 Foreign Medical Graduate Examination in the
Medical Sciences (FMGEMS / ECFMG)

Seit Februar 84 Zivildienst an der Inneren Abteilung
des Stadtkrankenhaus Traunstein

(Priv. Doc. Dr. Kiefhaber)

